

transplant report



Vorwort	S. 2
Tätigkeitsbericht Transplantationszentrum Tübingen	S. 3
Geschäftsstelle des Transplantationszentrums	S. 4
Die interdisziplinäre Transplantationsambulanz	S. 6
Station 47 - die Transplantationsstation	S. 7
Chirurgische Studienzentrale - Klinische Studien	S. 8
Leber- Lebendspende: UKT-Strategie	S. 11
Nierenlebendspende - Spendersicherheit als oberste Priorität	S. 14
„Ich würde es immer wieder tun“: Ein Leber-Lebendspender erzählt	S. 16
Wartelistenmanagement vor Nierentransplantation	S. 17
Lebertransplantation im Kindesalter- Was kommt danach?	S. 18
Intestinale Rehabilitation – Erfolgreiche Behandlungsstrategie bei Kindern mit chronischem Darmversagen	S. 20
Angeborene Immunität und Transplantation	S. 22
Veranstaltungen des Transplantationszentrums	S. 23
Die Therapie der Hepatitis C nach Lebertransplan- tation mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten	S. 24
Transplantationsverbund Württemberg	S. 27
Kooperation zwischen dem Transplantationszentrum Tübingen und dem Expertenzentrum für Lebererkrankungen im Diakonie-Klinikum Stuttgart	S. 28
Kongress-Bericht vom 13. Internationalen Dünndarm-Transplantations Symposium in Oxford, Großbritannien, Juni 2013	S. 29
Titelgeschichte	S. 31
Wichtige Kontaktdaten	S. 32



Verehrte Patientinnen und Patienten, Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde und Gönner des Transplantationszentrums Tübingen,

Kernpunkte der 3. Auflage unseres Transplantationsreports sind die Möglichkeiten der immer mehr an Relevanz gewinnenden Lebendspende-Transplantationen und die Vorstellung neuer und etablierter Kooperationspartner.

Der drastische Rückgang der Organspender erfordert ein Umdenken zu einem proaktiven Vorgehen aller Fachdisziplinen zur Steigerung der Nierenlebendspende aber auch der Leberlebendspende stabiler Patienten mit akzeptablen Komorbiditäten. Nur so können wir den Patienten eine zeitgerechte Transplantation als lebensrettende Maßnahme mit exzellenten Langzeitergebnissen gewährleisten.

Hervorheben möchte ich auch, dass wir nach Neustrukturierung des Zentrums 2004 nun über 1000 Organverpflanzungen mit sehr guten bis exzellenten Ergebnissen durchführen konnten. Der Verdienst dafür gilt allen beteiligten Kliniken des UKT, der Pflege, den nicht wissenschaftlichen Mitarbeitern aber auch unseren Kooperationspartnern.

Nachdem der Transplantationsskandal weitgehend aufgearbeitet ist, alle Transplantationszentren geprüft und mehrere ärztliche Kollegen gerichtliche Konsequenzen entgegensehen sowie neue Regularien festgelegt wurden, sind wir auf breiter Front bemüht verlorenes Vertrauen wieder zu gewinnen. Auch dafür brauchen wir die Hilfe aller, denn wir haben eine sehr gute Transplantationsmedizin in Deutschland, allerdings sollte sie allen bedürftigen Patienten rechtzeitig zur Verfügung stehen. Diese Verantwortung gehört ebenso zu unseren ärztlichen Pflichten.

Zuletzt möchte ich mich im Namen des Transplantationszentrums bei allen Mitarbeitern und Kooperationspartnern für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Gerne nehme ich Ihre Anregungen, Wünsche und Kritiken entgegen.

Ihr

Prof. Dr. med. A. Königsrainer
Ärztlicher Direktor der Klinik für AVT

Impressum

Herausgeber:

Transplantationszentrum
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D - 72076 Tübingen

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. Alfred Königsrainer
Yvonne Hary
Dr. Beate Harder

Layout:

Hannes Schramm

Druck:

Maier GmbH, Rottenburg a/N

Auflage:

5000 Stück

© Universitätsklinikum Tübingen 2014

Tätigkeitsbericht Transplantationszentrum Tübingen

PD Dr. med. Silvio Nadalin, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. med Alfred Königsrainer, Ärztlicher Direktor, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen



Ungeachtet der Organknappheit konnte das Transplantationszentrum Tübingen auch im letzten Jahr alle Bauchorgane bei Kindern und Erwachsenen erfolgreich transplantieren. Allerdings müssen wir bedingt durch die geringeren Spender einen Rückgang der Transplantationsfrequenz von ca. 20% feststellen. Auch unser Zentrum wurde von der Überwachungskommission der Bundesärzte geprüft. Zwei Regelverletzungen zeigen das dünne Eis auf dem wir uns bewegen auf. Rationales ärztliches und patientenorientiertes Handeln steht zum Teil im Widerspruch zu Regeln, die gut nachvollziehbares und begründbares Vorgehen nicht zulassen. Wesentlich betroffen sind dabei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom. Bei Letzterem sind die Kriterien zum Teil diskrepant zu Leitlinien und den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften. Dem Gesetz entsprechend wurde die Transplantationskonferenz neu strukturiert sowie institutionalisiert und um einen primär nicht involvierten Arzt erweitert.

Das Patientenüberleben und die Transplantatfunktionsrate am Zentrum sind für alle Formen der durchgeführten Organtransplantationen nach wie vor exzellent.

Besonders hervorgehoben werden muss auch, dass die Nachfolge in der Nephrologie durch die Ernennung von PD Dr. N. Heyne nachhaltig geregelt werden konnte. Gefestigt wurde auch die Kooperation mit dem Robert-Bosch-Krankenhaus, dem Klinikum Ulm und den Kliniken am Eichert in Göppingen. Die Kontinuität in der Betreuung von Patienten mit Kurzdarm nach dem Ausscheiden von Prof. Lamprecht konnte durch Prof. Götz aufgefangen werden und wird gerade mit Unterstützung durch die Berufung von Prof. Wehkamp wieder gefestigt.

Personell besser ausgestattet wurde die klinische Studienzentrale.

Darüber hinaus gab es Veranstaltungen für unterschiedliche Zielgruppen von ärztlichen Fortbildungen bis zu Aktivitäten für Patienten, Selbsthilfegruppen aber auch für die Bevölkerung, die durch Unterstützung der DSO und dem Ministerium für Soziales erheblich an Nachhaltigkeit und Bedeutung gewonnen haben. Große Aufmerksamkeit erzielte wiederum die Neckar-Bodensee Fahrradtour für Transplantierte, Ärzte und Pflegekräfte.

Zuletzt möchte ich noch auf eine Arbeitsgruppe zur Förderung der Transplantation, die im Sozialministerium angesiedelt ist, hinweisen. Ziel ist die Festigung der Aktivitäten der Zentren in Baden Württemberg und die Koordinierung von Aktivitäten. ■

Organ und Art der Transplantation	Anzahl
Leber gesamt	490
Voll (p.m.)	405
SPLIT (p.m.)	46
Lebendspende	39
Leber Erwachsene	418
Voll (p.m.)	388
SPLIT (p.m.)	19
Lebendspende	11
Leber Kinder (≤ 16J)	72
Voll (p.m.)	17
SPLIT (p.m.)	27
Lebendspende	28
Nieren gesamt	499
Spende (p.m.)	370
Lebendspende	129
Niere Erwachsene	472
Spende (p.m.)	345
Lebendspende	127
Niere Kinder (≤ 16J)	27
Spende (p.m.)	25
Lebendspende	2
Pankreas	62
SPK/PAK/PA	47/6/7
Pankreas und Leber	1
Inselzell	1
Darm	13
Erwachsene	9
Kinder (≤ 16J)	4
Multiviszeral	4
Erwachsene	3
Kinder (≤ 16J)	1
Gesamt	1068

SPK: Simultane Pankreas-Nieren Transplant.
 PAK: Pankreas-nach-Nieren Transplantation
 PA: Alleinige Pankreastransplantation
 p.m.: post mortem

Tab. 1: Transplantationen 04. 2004 - 31.12.2013

Geschäftsstelle des Transplantationszentrums

Yvonne Désirée Hary, Transplantationszentrum - Universitätsklinikum Tübingen



Das Transplantations-Zentrum Tübingen ist Teil der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie.

In den folgenden Artikeln möchten wir Ihnen die Möglichkeit bieten, einen Blick hinter die Kulissen zu werfen und stellen Ihnen die einzelnen Teilbereiche des Zentrums mit Ihren spezifischen Aufgabengebieten und Leistungsbereichen vor.

Geschäftsstelle des Transplantationszentrums:

Die Geschäftsstelle ist das organisatorische Herzstück des Transplantationszentrums und Koordinierungsstelle zwischen Eurotransplant, DSO und Kooperationspartnern. Sie ist erste Anlaufstelle für Patienten sowie zuweisende Ärzte in allen Fragen rund um Erstvorstellungen, Vorbereitung zur Transplantation, Sprechstundentermine und die Nachsorge transplantierter Patienten.

Das Team der Geschäftsstelle setzt sich aus fünf erfahrenen Vollkräften sowie 13 studentischen Hilfskräften zusammen, so dass immer eine 24-stündige Erreichbarkeit gewährleistet ist.

Im Zusammenhang mit der Koordination sämtlicher Abläufe im Vorfeld der Listung zur Transplantation sowie der Betreuung der Patienten in der Zeit auf der Warteliste, übernimmt die Geschäftsstelle unter anderem die Organisation der wöchentlich stattfindenden interdisziplinären Transplantationskonferenzen. Im Rahmen dieser interdisziplinären Konferenzen (Chirurgie, Innere Medizin, Anästhesie, Radiologie, Psychiatrie etc.) werden sämtliche Patienten besprochen, die auf die Warteliste zur Transplantation aufgenommen werden sollen. Zusätzlich werden dort alle diejenigen Patienten erneut vorgestellt, bei denen sich während der Zeit auf der Warteliste Änderungen im Gesundheitszustand ergeben.

Beim Vorliegen eines geeigneten Organs für einen im Zentrum gelisteten Patienten kommuniziert EURO-TRANSPLANT direkt mit der Geschäftsstelle.

Die Mitarbeiter übermitteln die medizinischen Spenderdaten anschließend an den Transplantationschirurgen, der die Kompatibilität mit den Befunden und der Dringlichkeit des Empfängers prüft und über die Annahme des Organs entscheidet.

Wichtiges in Kürze:

Ort: Universitätsklinik Tübingen
Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Geschäftsstelle des
Transplantationszentrums

Tel.-Nr.: 0 70 71/29-8 66 00 24 Std.

Terminvereinbarung:
0 70 71/29-8 66 00 Fr. Hary / Fr. Küper

Fax: 0 70 71/29-49 34

e-Mail: transplantation@med.uni-tuebingen.de

Ansprechpartner:

Yvonne Désirée Hary,
Leiterin der Geschäftsstelle

Dr. Beate Harder,
wissenschaftliche Koordinatorin

Allmut Eiben-Stolz, Administratorin
Stephanie Küper, Administratorin
Angelika Meziane, Administratorin

Wird das Organ akzeptiert, läuft die gesamte Koordination und Organisation der anstehenden Transplantation von der Information des Patienten über die Bereitstellung eines OP-Saals, die Organisation des transplantierenden Ärzteteams etc. über die Geschäftsstelle.

Abgesehen von diesen überwiegend sehr patientennahen Aufgaben fällt auch die gesetzlich geforderte Qualitätssicherung sowie die Begleitung und Durchführung externer und interner Audits wie z.B. der Bundesärztekammer, in den Zuständigkeitsbereich der Geschäftsstelle. Darüber hinaus gehört die Pflege wissenschaftlicher Register, die Kommunikation mit den Ärztekammern, der DSO und natürlich EURO-TRANSPLANT zum Aufgabengebiet der Geschäftsstelle.

Desweiteren laufen in der Geschäftsstelle die Fäden für die gesamte Öffentlichkeitsarbeit des Transplantationszentrums Tübingen zusammen. Jährlich werden von hier aus große Veranstaltungen organisiert:

- Ärztesymposien: neben einem Tätigkeitsbericht werden die neusten Entwicklungen im Bereich Transplantation diskutiert.
- Patiententag, bei dem Patienten die Möglichkeit haben, sich bei Kurz-Vorträgen und an verschiedenen Informationsständen rund um das Thema Transplantation und Nachsorge zu informieren.
- Informationsveranstaltungen für Patienten auf den Wartelisten.

Zusätzlich zu diesen Veranstaltungen veröffentlicht das Transplantationszentrum jährlich den Transplant-Report mit Fachbeiträgen zu aktuellen Themen rund um das Thema Transplantation. Die Redaktion dieses Reports obliegt ebenfalls unseren Mitarbeitern.



Team der Geschäftsstelle des Transplantationszentrums v.l.n.r.: A. Eiben-Stolz (sitzend), Dr. B. Harder (wiss. Koordinatorin), A. Meziane, Y. Hary (Leiterin der Geschäftsstelle), S. Küper

Die Geschäftsstelle übernimmt somit in den verschiedensten Bereichen eine Schnittstellenfunktion und steht Ihnen als Patient oder zuweisendem Haus- oder Facharzt jederzeit gerne als Ansprechpartner zur Verfügung. ■

FÜR DICH UND DEINE GESUNDHEIT.

Die medizinische Erkenntnis ist unsere Leidenschaft. Gemeinsam mit unseren Partnern in Forschung und Wissenschaft, Ausbildung und Lehre helfen wir Millionen Menschen weltweit. Der medizinische Fortschritt verpflichtet, denn das Wichtigste ist die Gesundheit!

www.sanofi.de



Die interdisziplinäre Transplantationsambulanz

Susanne Geiger, Stephanie Küper, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen



Die interdisziplinäre Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie ist Teil des Transplantationszentrums Tübingen und wird neben der Chirurgie von der Hepatologie sowie Nephrologie und pflegerisch von Frau Geiger sowie Frau Küper betreut.

Hauptaufgaben der Ambulanz sind:

- Erstuntersuchungen und Vorbereitung zur Transplantation
- Verlaufskontrollen während der Wartezeit
- Nachsorge transplantierter Patienten
- Betreuung von Patienten mit Tumoren der Leber, Gallenwege und des Pankreas.

Zur Erstvorstellung sollen Patienten alle Voruntersuchungen mitbringen. Potenzielle Lebendspender werden gescreent und die Transplantationsambulanz koordiniert die stationäre und / oder ambulante vertiefende Abklärung. Dazu gehört neben dem Erstgespräch die chirurgische Aufklärung durch den Transplantationschirurgen, sowie eine anästhesiologische Aufklärung und Blutentnahmen.

Eine wichtige Aufgabe ist darüber hinaus die Betreuung der Patienten, die bereits auf der Warteliste zur Transplantation stehen, denn nur so kann die Dringlichkeit der Transplantation festgestellt und mit Eurotransplant abgeglichen werden.

Die Nachsorge transplantierter Patienten beinhaltet eine Blutabnahme, bei Bedarf eine bildgebende und immer eine ärztliche Untersuchung. Dafür werden die Patienten in regelmäßigen Abständen einbestellt. Für die Spiegelbestimmung der Immunsuppression muss die Blutabnahme immer vor der Medikamenteneinnahme erfolgen, d.h. die Patienten werden bereits zwischen 7 und 8 Uhr zur Blutabnahme einbestellt. Ebenso werden Befunde von Patienten, die von kooperierenden Kliniken oder niedergelassenen Ärzten betreut werden, mitbetreut. Dadurch ist gewährleistet, dass das Transplantationszentrum über den aktuellen Gesundheitszustand jedes einzelnen Patienten informiert ist und die gesetzlich vorgeschrie-

bene Qualitätskontrolle umgesetzt werden kann.

Studienpatienten werden ebenfalls über die Transplantationsambulanz betreut. Dafür steht neben dem ärztlichen Leiter der Studie eine speziell ausgebildete Studienärztin zur Verfügung.

Wichtiges in Kürze:

Ort: Universitätsklinik Tübingen
Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
CRONA Kliniken, Chirurgische Poliklinik, Transplantationsambulanz, Ebene A03

Tel.-Nr.: 0 70 71/29-8 55 84 7 Uhr bis 15 Uhr
0 70 71/29-8 66 00 24 Std.

Terminvereinbarung:
0 70 71/29-8 55 84 Fr. Geiger
0 70 71/29-8 66 00 Fr. Hary / Fr. Küper

Fax: 0 70 71/29-49 34

Sprechstunden:

Montag: Nachsorge Leber- & Nieren-/Pankreas
Dienstag: Nachsorge Leber- & Nieren-/Pankreas
Studienpatienten

Mittwoch: Sprechstunde für Tumoren Leber, Gallenwege, Pankreas

Donnerstag: Nachsorge Leber- & Nieren-/Pankreas
Studienpatienten

Freitag: Nachsorge Nieren-/Pankreas

Ansprechpartner:

Susanne Geiger (Gesundheitspflegerin)
Stephanie Küper (Gesundheitspflegerin)

Vertretung: Ramona Saile (Gesundheitspflegerin)

Aus Gründen der ärztlichen Kompetenz ist der Transplantationssprechstunde auch die Spezialsprechstunde für Tumoren der Leber, Gallenwege und Pankreas angegliedert. Dabei wird die bereits erfolgte Diagnostik beurteilt, komplettiert und die weitere Behandlung veranlasst. Das Zentrum ist gerade für Tumoren des Pankreas durch die DKH zertifiziert worden. Dies beinhaltet auch die Vorstellung in der Tumorkonferenz des CCC – Tübingen – Südwestdeutsches Tumorzentrum.

Bei Bedarf besteht die Möglichkeit der Tumornachsorge. ■

Station 47 - die Transplantationsstation

Birgit Zeeb, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen



Die Transplantationsstation (Station 47) ist eine besonders ausgestattete Station der Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie. Sie befindet sich in der CRONA-Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, auf der Ebene B 06.

Die Station verfügt über 27 Betten, welche in dreizehn Zwei-Bett-Zimmer und ein Ein-Bett-Zimmer aufgeteilt sind. Fünf Zwei-Bett-Zimmer sind durch eine Glastür abgetrennt. Dort werden transplantierte Patienten oder Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko oder bei intensiver Immunsuppression betreut. Hier müssen spezielle Richtlinien beachtet werden.

Das Team der Transplantationsstation setzt sich aus 4 Oberärzten und 5 Fach- Assistenzärzten, einer Bereichsleitung sowie stellv. Leitung für die Pflege, einer Stationssekretärin und 12 examinierten Krankenschwestern / Krankenpfleger zusammen. Darüber hinaus unterstützen uns FSJs, Bundesfreiwillige und Praktikanten, sowie im ärztlichen Bereich Medizinstudenten im Praktischen Jahr. Für Essenswünsche und das Verteilen der Mahlzeiten stehen uns Servicekräfte zur Verfügung.

Wichtiges in Kürze:

Ort: Universitätsklinik Tübingen
Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
CRONA Kliniken, Station 47, Ebene B06

Tel.-Nr.: 0 70 71/29-8 66 50

Erreichbarkeit: 24 h

Ansprechpartner: Fr. B. Zeeb, Bereichsleitung
Fr. K. Pantina, stellv. Stationsleitung
Fr. S. Zeuner, Stationssekretärin

Bei einem Organangebot wird der Empfänger einberufen, auf der Station 47 aufgenommen und nach vorgegebenen Richtlinien auf die Transplantation vorbereitet.

Sind alle für die Transplantation notwendigen Vorbereitungen getroffen, wird der Patient in die Einleitung

des OP's gefahren. Patienten nach Transplantation einer Leber, des Dünndarms und von Niere-Pankreas werden postoperativ primär auf der Intensivstation betreut. Nach einer Nierentransplantation kommt der Patient hingegen direkt wieder zurück auf die Station. Vordergrundig in den ersten Stunden und Tagen nach Transplantation ist die Überwachung des Kreislaufs, der Organfunktion und die frühzeitige Mobilisation. Dafür steht ein interdisziplinäres Team von Ärzten, Pflegeern, Physiotherapeuten, Psychologen, Seelsorger, Diätassistenten und Sozialdienst zur Verfügung.



Team der Station 47 v.l.: K. Strobel, K. Heller, B.Zeeb, J. Warkentin, M. Maier, K. Pantina

Die notwendige Einnahme von Immunsuppressiva bedingt gerade in den ersten Wochen eine deutliche Unterdrückung des Immunsystems. Daher müssen strenge Richtlinien erlernt und eingehalten werden. Den Patient anzuleiten und zu begleiten ist eine wichtige Aufgabe der Pflege während des meist 2-3 wöchigen Aufenthaltes.

Vor Entlassung wird der Anspruch und Bedarf auf eine REHA besprochen und auf Wunsch über den Sozialdienst in die Wege geleitet.

Ebenso wird in einem umfangreichen Gespräch von Seiten der Pflege geprüft ob der Patient den Umgang mit den Medikamenten erlernen konnte und mit der neuen Lebensform zurechtkommt.

Außerdem gibt es vor Entlassung ein entsprechendes Informationsmaterial für zu Hause. Dabei wird besonders auf Zeichen einer Funktionsstörung des Transplantates sowie Infektionen verwiesen. ■

Chirurgische Studienzentrale - Klinische Studien

Dr. rer. nat. Silvia Wagner, Chirurgische Studienzentrale, Universitätsklinikum Tübingen



Mit der Chirurgischen Studienzentrale ist das Transplantationszentrum der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) aktiv an der Verbesserung und Neuentwicklung von Therapien beteiligt. Die Entwicklung und Erprobung neuer Medikamente oder Therapieverfahren erfolgt in klinischen Studien. Hierbei wird in mehreren Phasen die Wirksamkeit und Sicherheit unter kontrollierten Bedingungen geprüft. Die Entwicklung eines Medikaments oder Therapieverfahrens dauert in der Regel 10-15 Jahre.

Die Chirurgische Studienzentrale übernimmt eine zentrale Rolle bei der Studiendurchführung. Sie ist die „Schnittstelle“ zwischen Institutionen außerhalb (Auftraggeber, Behörden, etc.), sowie Organisationen und Personen innerhalb des UKT (Ethikkommission, Pflege, etc.) und ist somit Ansprechpartner in allen Studienbelangen. Besonders eng ist die Zusammenarbeit mit Patienten, Ärzten, Gutachter des Auftraggebers, die mit der Studie betraut sind, und dem Transplantationszentrum.

Das Team der Chirurgischen Studienzentrale, bestehend aus Prüferärztinnen, Studienkoordinatoren und -assistenten, übernimmt alle koordinatorischen und administrativen Aufgaben, die während einer klinischen Studie anfallen.

Die Durchführung von klinischen Studien unterliegt strengen Regeln, europäischen und nationalen Richtlinien, sowie rechtlichen Vorgaben, die u.a. im Arzneimittelgesetz festgelegt sind. Transplantationszentren, die an klinischen Studien teilnehmen, müssen sich aus diesem Grunde für eine Studienteilnahme qualifizieren.

Studienvorbereitung

Der Auftraggeber prüft die Eignung des Studienzentrums hinsichtlich der Qualifikation der Prüfer (Ärzte) und des Studienpersonals. Die Mitarbeiter der Chirurgischen Studienzentrale holen dann die entsprechenden Nachweise ein und die Studienteilnahme

wird bei den lokalen Behörden gemeldet. Die Empfehlung der Ethikkommission sowie die Genehmigung durch die Universitätsklinik müssen eingeholt werden und vor Studienbeginn vorliegen.



Team der Chirurgischen Studienzentrale v.l.n.r.: V. Schlaich (Studien-MTA), Dr. rer. nat. S. Wagner (Leiterin Studienzentrale), Dipl. biol. L. Ebner (Studienassistentin), Dr. med. S. Templin (Prüferärztin), Dipl. biol. U. Walter (Studienassistentin)

Studiendurchführung

Patienten einer klinischen Studie werden nach einem geprüften und festgelegten Studienprotokoll, einer genauen Arbeitsanweisung, die einheitlich für alle teilnehmenden Studienzentren und deren Mitarbeiter gilt, behandelt. Dieses Protokoll erfüllt die Vorgaben der internationalen Leitlinie zur „Guten Klinischen Praxis“ (GCP), einem ethischen und wissenschaftlichen Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen.

Wir selbst führen kontinuierliche Qualitätskontrollen zur Sicherheit des Patienten durch. Die Studiendokumentation wird regelmäßig von externen Gutachtern auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft.

Klinische Studien können so auch vorzeitig abgebrochen werden, wenn sich die Therapie durch Zwischenauswertungen als gefährlich oder nicht wirksam genug erweist. Wirkt die zu prüfende Therapie erwiesenermaßen besser als die herkömmliche, bekommen alle Studienpatienten die Möglichkeit, die

neue, verbesserte Therapie bereits vor Zulassung zu erhalten.

Der Ablauf einer Transplantationsstudie ist immer ähnlich. Bekommt ein Patient der Warteliste ein Organangebot, wird durch den Prüfarzt eine mögliche Studienteilnahme geprüft. Bei entsprechender Eignung erhält der Patient eine Informationsbroschüre und kann nach erfolgtem Aufklärungsgespräch durch den Prüfarzt, bei dem alle offenen Fragen geklärt werden, frei entscheiden ob er einer Studienteilnahme durch Unterschrift zustimmt. Dann wird zuerst eine Einschlussuntersuchung durchgeführt. Diese dient zur Überprüfung klinisch wichtiger Parameter zur Studie.

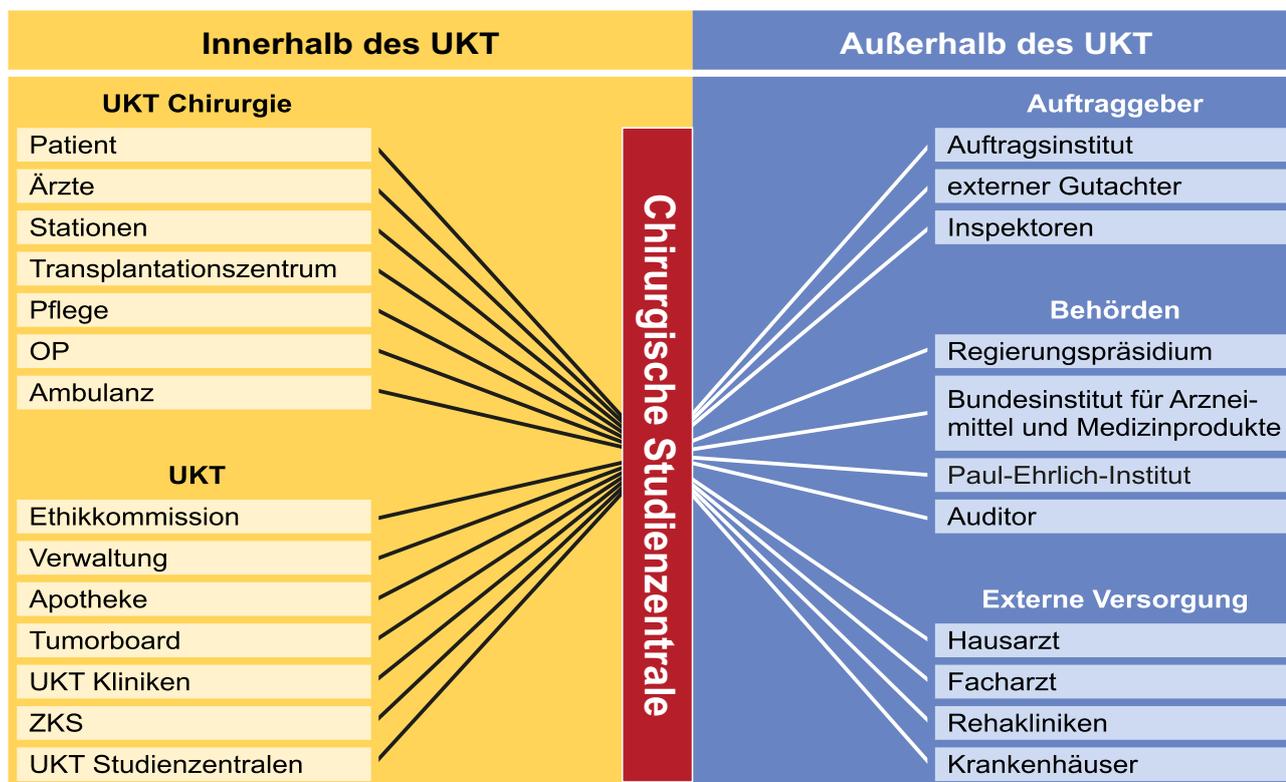
Wird eine neue Therapie getestet so sind für die Vergleichbarkeit mindestens zwei Behandlungsgruppen nötig. Dazu wird der Patient per Zufallsprinzip entweder der Gruppe zugeordnet, die mit der bewährten, bislang bestmöglichen Therapie behandelt werden oder der Gruppe, die mit der neuen, zu testenden Therapie behandelt werden. Je nach Studie erfolgen Studienvisiten in unterschiedlich großen Intervallen, in

denen der Studienpatient überwacht wird. Die Chirurgische Studienzentrale übernimmt dabei Terminplanungen, Medikamentenüberwachung, Koordination der Blutentnahmen, eventuelle Labortätigkeiten sowie Versand der klinischen Proben zu externen Laboren.

Studienende und Nacharbeit

Die Studie endet mit der Abschlussuntersuchung, die bei allen Patienten durchgeführt wird. Die Mitarbeiter der Chirurgischen Studienzentrale vervollständigen alle Daten, schließen die Dokumentation und bereiten die Auswertung vor. Der abschließende Bericht ist Bestandteil des Zulassungsantrages des Medikaments oder Therapieverfahrens. Die Studiendokumente werden auf Grund gesetzlicher Vorgaben für 15 Jahre im Archiv des UKT gelagert. Nach einer abschließenden Besprechung mit dem externen Gutachter wird die Studie für das Zentrum beendet.

Klinische Studien sind ein unverzichtbarer Bestandteil für Zulassungsverfahren neuer Therapien und dienen der Innovation und dem Fortschritt zu Gunsten aller Patienten. ■



Stellung der Studienzentrale als „Schnittstelle“ zwischen Organisationen und Personen innerhalb und Institutionen außerhalb des Universitätsklinikums Tübingen (UKT)



ENGAGEMENT AUS LEIDENSCHAFT

Für Sie. Für Ihr Leben. Für erfolgreiche Transplantationen.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Die individuell auf den Patienten abgestimmte Immunsuppression. Novartis arbeitet daran.

Jeder Patient ist anders. Deshalb forschen und entwickeln wir zusammen mit Ärzten und Wissenschaftlern intensiv an der am Patienten ausgerichteten Immunsuppression. Denn das bedeutet Leben.

Damit Transplantations-Patienten länger und glücklicher leben können, investieren wir in wegweisende und innovative klinische Studien. Schon heute haben wir vielversprechende Präparate, die auf den Patienten als Individuum eingehen. Und wir arbeiten ständig an Verbesserungen. Mit all unserer Kraft.

**Novartis – mehr Engagement aus Leidenschaft.
Ein Leben lang.**



Als Folge des kontinuierlich zunehmenden Organmangels und der daraus resultierenden Verschärfung der Organverteilung ist die Leber-Lebendspende vermehrt eine relevante Option für eine zeitgerechte Lebertransplantation. Dies betrifft insbesondere Patienten, die trotz fortgeschrittener Lebererkrankung einen niedrigen MELD-Score aufweisen und somit durch die derzeitigen Allokationskriterien nicht berücksichtigt werden (z.B. blutungsgefährdete Ösophagusvarizen, therapierefraktärer Aszites, Kachexie, hepatische Enzephalopathie, Hepatozelluläres Karzinom (HCC)).

Die Leber-Lebendspende ist seit 2004 fest am UKT etabliert. Dieses Verfahren wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern erfolgreich eingesetzt

Voraussetzung für eine erfolgreiche Leberlebendspende-Transplantation ist der anatomische Aufbau der Leber einerseits und die große Regenerationsfähigkeit andererseits:

- Sowohl der rechte als auch der linke Leberlappen besitzen einen eigenständigen arteriellen und portalvenösen Zufluss bzw. venösen Abstrom und ein unabhängiges Gallengangssystem. Hierdurch ist es möglich, sämtliche für eine Leberhälfte notwendigen Strukturen zu erhalten bzw. zu anastomosieren.
- Die Leber hat das Potenzial nach Entfernung von 70% bis 75% der Lebermasse zu regenerieren und innerhalb weniger Wochen zu ihrer ursprünglichen Größe anzuwachsen.

Am Universitätsklinikum Tübingen ist die Leber-Lebendspende seit 2004 fest etabliert. Dieses Verfahren wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern erfolgreich eingesetzt und macht im Mittel einen jährlichen Anteil von 8 % der Lebertransplantationen aus.

Durch die Leber-Lebendspende wird nicht nur dem immer größer werdenden Organmangel begegnet, viel mehr ergeben sich daraus für den Empfänger wesentliche Vorteile gegenüber einer Transplantation mit dem Organ eines postmortalen Spenders:

- Durch die detaillierte Voruntersuchung des Spenders kann die Qualität und Anatomie des Organs zuverlässig festgestellt werden. Dies reduziert das Risiko für den Spender aber auch für eine primäre Nichtfunktion des Lebertransplantates.
- Der Zeitpunkt der Transplantation kann so gewählt werden um dem Patienten die höchstmögliche Erfolgsaussicht zu ermöglichen.
- Die kalte Ischämiezeit, also die Zeit des Organs außerhalb des menschlichen Körpers, ist sehr kurz was mit einer deutlich verbesserten initialen - aber insbesondere Langzeitfunktion einhergeht.

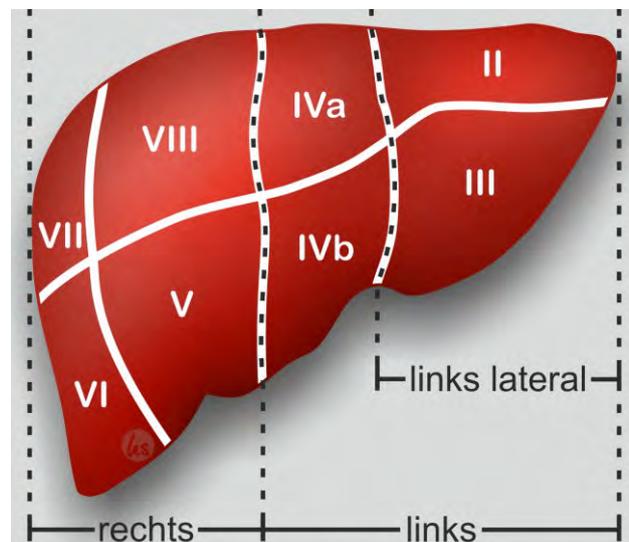


Abb. 1: Die einzelnen Lebersegmente sind Untereinheiten der Leber. Sie werden aus der Arteria hepatica propria je mit einem Gallengangsast, einem Pfortaderast und einem Segmentast versorgt.

Die Evaluation eines möglichen Leber-Lebendspenders wird in mehreren Schritten durchgeführt und erfordert eine enge interdisziplinäre Kooperation von Chirurgen, Anästhesisten, Internisten (Gastroenterologen und Hepatologen), Radiologen und Psychologen.

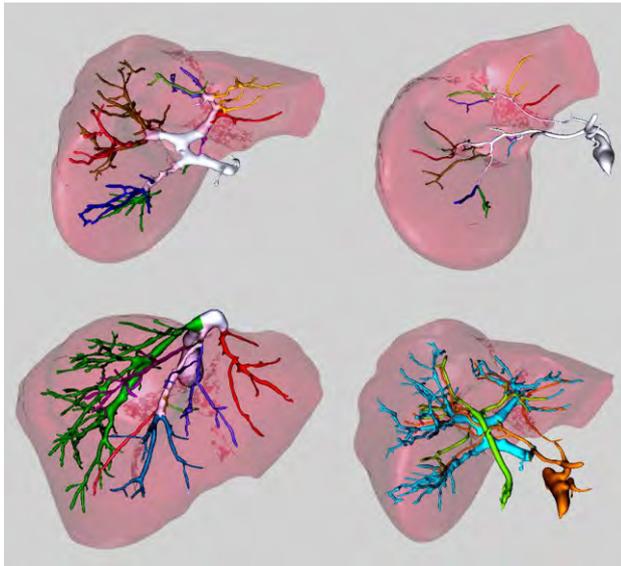


Abb. 2: Die Informationen der bildgebenden Verfahren werden mit der „MeVis-Software“ zusammengeführt. Die so gewonnen Bilddaten zeigen die genaue Gefäß- und Gallengangsanatomie und bilden die Grundlage für die individuell auf jeden Patienten zugeschnittene 3D-OP-Planung

Besteht die Bereitschaft zu einer Leberlebenspende, so wird zuallererst die generelle Eignung zur Organspende überprüft. Eine der wichtigsten Untersuchungen ist dabei die Kernspintomographie der Leber (PrimoVist-MRT), bei der folgendes untersucht wird:

- Anatomie der Blutgefäße
- Anatomie der Gallenwege
- Volumen der Restleber für den Spender und des Transplantates.

Bei dem verpflichtenden psychologischen Gutachten muss vor allem die Freiwilligkeit der Spender festgestellt werden

Erscheint eine Spende möglich, so erfolgt anschließend eine Angio-Computertomographie, zur exakten Darstellung der Gefäße. Die Informationen dieser beiden bildgebenden Verfahren werden im nächsten Schritt in der sog. „MeVis-Software“ (Abb. 2) zusammengeführt und analysiert. Die so gewonnen Bilddaten geben Aufschluss über die genaue Gefäß- und Gallengangsanatomie und bilden die Grundlage für die individuell auf jeden Patienten zugeschnittene

3D-OP-Planung. Dieses Vorgehen erscheint uns wesentlich für den Erfolg des Tübinger Leber-Lebenspenden-Programms und dient vor allem der Sicherheit für den Spender und erlaubt weiters eine Vorhersage der zu erwartenden Transplantatfunktion.

Eine besondere Rolle kommt ferner dem verpflichtenden psychologischen Gutachten zu. Hier muss vor allem die Freiwilligkeit der Spender festgestellt werden.

Eine Leber-Lebenspende ist ein größerer und sehr ernstzunehmender chirurgischer Eingriff. Je nach erforderlichem Volumen des Transplantates werden

Multistep Evaluation zur Leber- Lebenspende

Stufe 1

Informationsgespräch und Anamnese; Klinische Untersuchung; Abdomensonographie; Routinelabor (BB; CRP; große Gerinnung; CHE; LDL; HDL; Cholesterin; APCR; Prot. S.; Prot. C; Urinsediment) Bestimmung der Blutgruppe; Virus- Serologie (Hep A, B, C; CMV; EBV; HIV; HSV)

Stufe 2

Primo-Vist Leber-MRT mit Volumetrie; Angio-MRT (Multihence- oder Gadovist-MRT) oder Leber-Angio-CT; psychosomatische Evaluation

Stufe 3

Spezielllabor (TSH; T3, T4; Eisen; Transferrin; Ferritin; α -1-Antitrypsin; Coeruloplasmin; Protein Elektrophorese); Bestimmung von Tumormarkern (CEA; AFP; CA 19-9; ggf. PSA); Bestimmung von Gerinnungsfaktoren V; VII; VIII); Röntgen- Thorax; Lungenfunktion; EKG; Belastungs - EKG; Herzecho; Konsile anderer Disziplinen (Gynäkologie, Urologie, Dermatologie usw.); Leber-PE fakultativ.

Stufe 4

Internistische und gastroenterologische Untersuchung; chirurgische und anästhesiologische Aufklärung; Vorstellung bei der Ethikkommission

für Kinder üblicherweise die linkslateralen Segmente (Segmente II+III) entnommen. Demgegenüber wird bei Erwachsenen in der Regel der rechte Leberlappen (Segmente V, VI, VII+VIII) oder auch der linke Leberlappen (Segmente II-IV) zur Spende reseziert (Abb. 1)

Aufgrund der komplexen Gallengangs- u. Pfortader-anatomie des rechten Leberlappens wird am Transplantationszentrum Tübingen seit 2008 bei Erwachsenen im Gegensatz zu anderen Zentren vorwiegend der linke Leberlappen transplantiert (Segmente II, III+ IV).

Diese Strategie erfordert eine noch intensivere präoperative Diagnostik, um ein sog. „Small For Size Syndrom“, also die Transplantation eines im Verhältnis zur Körpergröße zu kleines Leberteilstück, zu vermeiden. Der wichtigste Vorteil der Entnahme des linken Leberlappens liegt aber darin, dass sich das Risiko für den Spender signifikant verringert, ohne dass dem Empfänger dadurch wesentliche Nachteile entstehen.

Die 9 bisher am UKT durchgeführten Spenderoperationen des linken Leberlappens verliefen ohne wesentliche Komplikationen.

Alle Spender konnten 8-11 Tage nach der Leber-Lebendspende aus der Klinik entlassen werden. Eine vollständige körperliche Erholung mit normaler berufli-

cher, sportlicher und sozialer Aktivität war innerhalb von 2 Monaten erreicht.

Durch diese Leber-Lebendspenden-Strategie lassen sich zwei wesentliche Ziele erreichen:

- Die Empfänger können in relativ stabilen Zustand transplantiert werden und haben infolgedessen eine um 20% höhere Überlebenschancen im Vergleich zu Patienten, die mit einem postmortalen Organ versorgt werden.
- Das durch eine Leber-Leberspende vorliegende gesundheitliche Risiko für den Spender wird minimiert. ■

Literatur:

Nadalin S. et al.; Current trends in live liver donation
Transpl Int. 2007 Apr; 20(4):312-30
Nadalin S. et al.; Living donor liver transplantation
HPB-Journal 2006; 8: 10-21

Mangold, S. et al.; MRI for evaluation of potential living liver donors: a new approach including contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography
Abdom Imaging 2011; 37(2):244-51



Changing tomorrow

Astellas has a vision to change tomorrow. Through our commitment to providing patients with hope for a brighter future, we aim to lead the way in our areas of therapeutic expertise; focusing where medical needs remain unmet. Through innovation, Astellas will continue to identify and develop new ways to improve the health of patients.

Our aim is that we will discover tomorrow's medical solutions to today's healthcare problems. In this, as in everything we do, Astellas is committed to the success that comes from Changing tomorrow.

www.astellas.eu

© October 2011 Astellas Pharma Europe Ltd. CSC0481

ASTELLAS, Leading Light for Life, the Star logo, Changing tomorrow and the Ribbon logos are trademarks of Astellas Pharma Inc. and/or its related entities.

ONCOLOGY
TRANSPLANTATION
UROLOGY
DERMATOLOGY
ANTI-INFECTIVES
PAIN MANAGEMENT

 **astellas**
Leading Light for Life



Vor dem Hintergrund des anhaltenden Organmangels gewinnt die Nierenlebendspende zunehmend an Bedeutung. Bei - trotz aller Bemühungen - weiterhin abnehmender Anzahl an postmortalen Organspenden ist der Anteil an Nierenlebendspenden in den letzten Jahren deutlich gestiegen; so sind beispielsweise 2012 in Deutschland fast 30 % aller Nierentransplantationen im Rahmen einer Lebendspende realisiert worden (DSO Jahresbericht 2012; Grafik).

Für den Empfänger bedeutet eine Nierenlebendspende eine in der Regel schnellere, bessere und im Mittel länger anhaltende Organfunktion im Vergleich zu einer postmortal gespendeten Niere. Medizinische und ethische Voraussetzung für eine Nierenlebendspende ist die paarigen Anlage der Nieren und die Kenntnis, dass die Entnahme einer Niere bei geeigneten Patienten im Langzeitverlauf mit keinem bezifferbar erhöhtem Risiko einhergeht, insbesondere hinsichtlich Mortalität oder Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz. Dies ist in zahlreichen Studien mit großer Fallzahl gezeigt worden. So konnte in

Der Anteil an Nierenlebendspenden in den letzten Jahren deutlich gestiegen.

einer schwedischen Studie an 2269 Nierenlebendspendern gegenüber der Allgemeinbevölkerung sogar ein Überlebensvorteil gezeigt werden, was jedoch auf eine Positivselektion zurückzuführen ist (Mjøen et al., NDT 2011). Gleiches gilt für das Risiko, selbst eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln (Ibrahim et al., NEJM 2009). Eine Metaanalyse an 5145 Patientin zeigt einzig einen Blutdruckanstieg von 5 mmHg gegenüber dem erwarteten Alterdurchschnitt innerhalb von 5-10 Jahren nach Nierenlebendspende (Boudville et al., Ann Int Med 2006). Dies lässt sich durch ärztliche Anbindung nach Spende frühzeitig erkennen und konsequent behandeln. Auch hinsichtlich Lebensqualität besteht im Langzeitverlauf nach Lebendspende keine im Vorfeld medizinisch bezifferbare Einschränkung. Die periinterven-

tionelle Mortalität ist mit 0,03 % sehr gering (Najarian et al., Lancet 1992).

Die Voraussetzung dafür, eine Nierenlebendspende mit dem erforderlichen Maß an Sicherheit durchführen zu können, ist ein altersentsprechend gesunder Spender. Abgesehen davon, dass keine chronischen Infektions- oder Tumorerkrankungen vorliegen dürfen, muss insbesondere die Nierenfunktion im Normbereich liegen. Zudem dürfen keine Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Prädiabetes oder unkontrollierte arterielle Hypertonie vorliegen, welche im Langzeitverlauf mit dem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung einhergehen. Dies wird im Vorfeld

Allgemein

Anamnese
Routine-Labor
Screen auf metabolische Erkrankungen (HbA1c, OGTT, Blutfette, etc.)

Kardiopulmonaler Status

EKG/Ergometrie
Echokardiographie
Röntgen-Thorax
Lungenfunktion
24h-Blutdruckmessung

Nierenfunktion

Kreatinin/eGFR
Urin-Stix/Urin-Sediment/Urineiweißdifferenzierung
Kreatininclearance
DTPA-Szintigraphie

Anatomie

Abdomensonographie
MR-Angiographie Nieren
Seitenverhältnis Szintigraphie

ausführlich geprüft, in der Regel im Rahmen von drei ambulanten Vorstellungen. Die Untersuchungen im Detail sind in der Tabelle aufgeführt, im Einzelfall können weiterführende Untersuchungen erforderlich sein.

In Tübingen werden pro Jahr 50-60 Lebendspendepaare evaluiert. Aus medizinischen Gründen müssen 50 % der Lebendspendepaare bei erster Evaluation abgelehnt werden, wobei hierfür in drei von vier Fällen medizinische Gründe auf Seiten des Spenders von Bedeutung sind. Entsprechend dem gesellschaftlichen und demographischen Wandel stehen hierbei metabolische Erkrankungen wie neu diagnos-

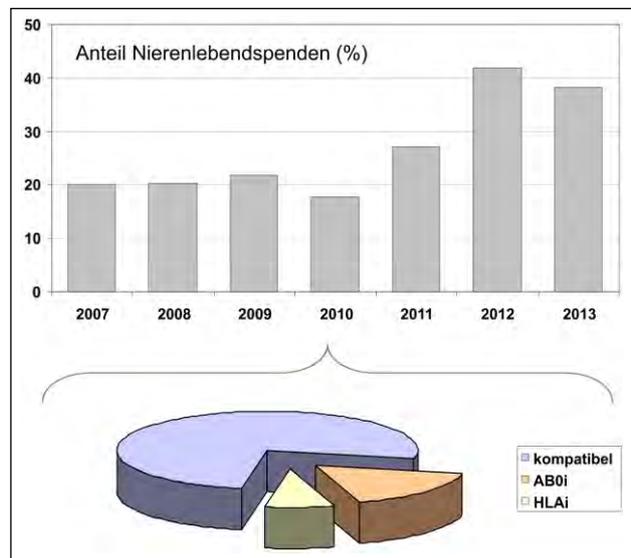
Grundsätzlich gilt: Spendersicherheit hat oberste Priorität..

tizierter Diabetes mellitus und Prädiabetes und/oder Adipositas als Einzelursache an erster Stelle. So haben fast 30% der potentiellen Nierenlebendspender eine Störung im Blutzuckerstoffwechsel, und 10% der Spender müssen aufgrund von Adipositas abgelehnt werden. Europa- und auch weltweit gibt es keine einheitliche Regelung, wie mit potentiellen Nierenlebendspendern mit Prädiabetes (HbA1c zwischen 5.7 und 6.4%, Nüchternblutzucker zwischen 100 und 125 mg/dl und/oder eingeschränkte Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest mit einem 2h-Blutzucker zwischen 140 und 199 mg/dl) verfahren wird. Eine eingeschränkte Glukosetoleranz geht jedoch mit einem kumulativen Risiko von 28,5 % in 2 Jahren einher, einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln (Nijpels et al., Diabetologia 1996), so dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung im Verlauf haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jüngere Spender ein erhöhtes Lebenszeitrisiko haben als ältere Spender. Grundsätzlich gilt: Spendersicherheit hat oberste Priorität.

Adipositas und Prädiabetes sind jedoch Erkrankungen, die durch Lebensstilintervention und Gewichtsabnahme potentiell reversibel sind. Es konnte gezeigt werden, dass bei Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels das Diabetesrisiko um mehr als 50 % reduziert werden kann, sogar wenn es sich nur um eine passagere Verbesserung handelt (Perreault

et al., Diabetes care 2009). Wir bieten daher in Tübingen für potentielle Nierenlebendspender mit Prädiabetes strukturierte Lebensstilinterventionsprogramme an, um die Blutzuckerstoffwechsellage zu normalisieren und so im längeren Verlauf eine Lebendspende eventuell dennoch realisieren zu können.

Bei etwa einem Viertel der Lebendspendepaare liegt eine immunologische Inkompatibilität im Sinne einer HLA- oder AB0-Inkopatibilität vor. Durch entsprechende Vorbehandlung (Konditionierung) des Empfängers und Reduktion der Antikörpertiter vor Transplantation lässt sich hierbei jedoch - insbesondere bei Blutgruppenunverträglichkeit - in den allermeisten Fällen die Lebendspende mit gutem Ergebnis realisieren (Grafik 1).



Anteil der Nierenlebendspende an der Nierentransplantation in Tübingen

Die sorgfältige und kritische Auswahl von Nierenlebendspendern hat wesentlichen Anteil an den in Tübingen exzellenten Langzeitergebnissen zu Spendersicherheit aber auch Transplantatfunktion nach Nierenlebendspende. Die Entwicklung einheitlicher Richtlinien zur Spenderselektion ist eine wesentliche Aufgabe nationaler und internationaler Fachgesellschaften. ■

Der **transplant report** wird realisiert mit freundlicher Unterstützung der

Roche Pharma AG  und der Dr. F. Köhler Chemie GmbH 



„Ich würde es immer wieder tun“: Ein Leber-Lebendspender erzählt

Dr. Beate Harder, Transplantationszentrum - Universitätsklinikum Tübingen



Als Herr Fetzer im Herbst 2009 erfuhr, dass sein Schwager schwer an der Leber erkrankt ist, war das für ihn wie für die ganze Familie ein Schock. Sein 50-jähriger Schwager, der Ehemann seiner Schwester und Vater von zwei Grundschulkindern, konnte urplötzlich nicht mehr seiner Arbeit als selbständiger Unternehmer nachgehen und für seine Familie sorgen. Herrn Fetzer war sofort klar, dass er helfen musste – er sprang im Unternehmen seines Schwagers ein und half der Familie im Alltag. In dieser Zeit konnte Herr Fetzer deutlich das Fortschreiten der Erkrankung bei seinem Schwager beobachten: „Man konnte zusehen, wie er jeden Tag mehr abbaute“.



Herr Fetzer im Gespräch mit PD Dr. med. Silvio Nadalin,

Nach einer langen und nervenaufreibenden Odyssee von Arzt zu Arzt, wurde am UKT dann endlich die Diagnose Autoimmunhepatitis gestellt. Schnell kristallisierte sich heraus, dass eine Lebertransplantation die einzige Behandlungsoption ist. Die Familie erfuhr aber auch, dass die Wartezeit sehr lange sein kann „... und ich fragte mich, ob meinem Schwager genug Zeit blieb.“

Auch das Thema Teilleberlebendspende wurde angesprochen. Und wieder sah der 41-jährige Herr Fetzer sich in der Pflicht zu helfen: er konnte von seinem gesunden Organ etwas abgeben und „so als Mann einem Menschen ein neues Leben schenken“. Natürlich war das keine leichte Entscheidung und musste von seiner Partnerin und seinen zwei Kindern mitgetragen werden. Ganz wesentlich waren auch die Vorbereitungsgespräche in der Transplantationssprechstunde. Zwar hatte Herr Fetzer sich schon im Vorfeld infor-

miert, aber erst nachdem er persönlich PD Dr. Nadalin, den Leiter des Transplantationszentrums, kennen gelernt hatte und mit ihm alle seine Fragen und Bedenken offen besprechen konnte, war die Entscheidung zur Lebendspende gefallen, denn „die Chemie stimmte und ich hatte Vertrauen in das Können dieser Ärzte.“

„Die Chemie stimmte und ich hatte Vertrauen in das Können dieser Ärzte“

Nach einer sehr intensiven und detaillierten Durchuntersuchung und einer Begutachtung durch die Ärztekammer war es im Sommer 2010 dann soweit. Unter der Leitung von Prof. Dr. Königsrainer und PD Dr. Nadalin fanden parallel zwei Operationen statt: die des Lebendspenders und des Empfängers, um so optimale Operationsbedingungen zu schaffen und die sog. „kalte Ischämiezeit“, also die Aufbewahrungszeit des Organs außerhalb des menschlichen Körpers, möglichst gering zu halten. Im Falle von Herrn Fetzer lag diese erfreulicherweise bei nur 30 Minuten. In der insgesamt sechsstündigen Operation wurde Herrn Fetzer der linke Leberlappen (Segmente 2, 3 und 4) entnommen.

Sowohl die Operation als auch der darauf folgende Krankenhausaufenthalt verliefen ohne Komplikationen, so dass Herr Fetzer bereits nach einem Tag die Intensivstation und nach nur 11 Tagen das Krankenhaus verlassen konnte.

Und auch heute, nach mehr als drei Jahren, hat er keine gesundheitlichen Beschwerden oder Nachteile, die auf die Organspende zurückzuführen wären. Seine Leberwerte waren in allen regelmäßig statt findenden Nachsorgeuntersuchungen unauffällig, aber er merke, dass er bewusster mit seinem Körper umgehe. Das Verhältnis zum Empfänger hat sich durch die Organspende nicht verändert, Herr Fetzer und die Familie seines Schwagers sind aber enger zusammengedrückt.

Herr Fetzer ist froh und stolz, es gemacht zu haben und „würde es immer wieder tun“. ■

Wartelistenmanagement vor Nierentransplantation

PD Dr. Nils Heyne und Dr. Julia Langanke, Innere Medizin IV Universitätsklinikum Tübingen



Die Aufnahme auf die Warteliste ist für Dialysepatienten ein entscheidender Schritt in Richtung Nierentransplantation. Hinter ihnen liegt die Zeit der Leistungsuntersuchungen und der Vorbereitungen am Transplantationszentrum, vor ihnen die Wartezeit bis zur Allokation eines Spenderorgans. Besteht keine Lebendspende-option, müssen Patienten und Ärzte aufgrund des anhaltenden Organmangels relevante Zeiträume auf der Warteliste überbrücken. So liegt die Wartezeit auf eine Nierentransplantation in Deutschland bei etwa 5 - 6 Jahren (Eurotransplant Senior Programm (> 65 Jahre): 2 - 3 Jahre) bei einer jährlichen Mortalität auf der Warteliste von knapp 5 %. Die auch 2013 unverändert rückläufigen Spenderzahlen haben diese Situation weiter verschärft.

Aufgrund dieser Zeiträume ist ein aktives Wartelistenmanagement unabdingbar. Bei vorliegendem Organangebot müssen Entscheidungen in zeitlich enger Folge und auf Basis vorliegender oder aktuell einholbarer Informationen getroffen werden. Ein aktives Wartelistenmanagement stellt sicher, dass Änderungen des Gesundheitszustandes am Transplantationszentrum bekannt sind und hinsichtlich Auswirkung auf die Transplantabilität und das Vorgehen bei Transplantation eingeordnet werden können. Aktives Wartelistenmanagement ermöglicht eine frühzeitige Risikostratifizierung und ggf. Intervention und ist wesentlicher Grundstein für einen langfristigen Transplantationserfolg.

Wartelistenmanagement vor Nierentransplantation ist gemeinsame interdisziplinäre Aufgabe des Transplantationszentrums und der zuweisenden Kollegen.

Seitens der betreuenden Nephrologen erfolgt die regelmäßige Übermittlung von Arztbriefen bzw. Rückmeldung bei akuter Problematik. Dieses wird ergänzt durch quartalsweise standardisierte Abfragen von Änderungen des medizinischen Status durch das Transplantationszentrum sowie der Anforderung einer Serumprobe, die dem HLA Labor als Rückstellprobe für ein Crossmatch bei Organangebot dient.

In Abständen von ein bis zwei Jahren - abhängig von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen - bittet das

Transplantationszentrum Tübingen Wartelistenpatienten zudem um eine persönliche Vorstellung am Zentrum. Im Rahmen dieser „Jahresuntersuchungen“ werden individuelle medizinische Aspekte - u.a. Begleiterkrankungen, Gefäßstatus, Sensibilisierung und Antikörperstatus - nochmals beleuchtet aber auch potentielle Risikofaktoren wie Adipositas und Störungen der Blutzuckerregulation aktiv adressiert und im Sinne einer Primärprävention angegangen. So finden sich bei den Jahresuntersuchungen in 5-10% der Vorstellungen Befunde, die bis zu deren Klärung eine vorübergehende Änderung des Leistungsstatus erforderlich machen. Führend hierbei sind Gefäßstatus und kardiovaskuläre Probleme. Hinsichtlich Risikofaktoren weisen beispielsweise mehr als ein Drittel der Patienten eine Blutzuckerregulationsstörung im Sinne eines Prädiabetes auf. Kenntnis dessen ermöglicht uns eine individuelle Risikostratifizierung und ggf. Frühintervention, um das Risiko eines Posttransplantationsdiabetes zu verringern. Den Patienten bietet die Vorstellung am Transplantationszentrum zudem die Möglichkeit zum persönlichen Gespräch mit dem Transplantationsteam und der besseren Einordnung der individuellen Situation auf der Warteliste.

Wartelistenpatienten sowie allen Interessierten bieten wir zudem Informationsveranstaltungen wie den „Tag der offenen Tür“ oder organspezifische Wartelistentreffen. Diese ermöglichen eine Information über Abläufe und Ansprechpartner, neue Entwicklungen und - bereits vor Transplantation - den Kontakt zu Mitpatienten. Große Unterstützung erfahren wir hierbei durch die Patientenverbände, die einen wesentlichen Anteil zu Patienteninformation aber auch Öffentlichkeitsarbeit in den Bereichen Transplantation und Organspende beitragen.

Zusammenfassend erfordert ein proaktives Wartelistenmanagement eine gemeinsame und kontinuierliche Anstrengung von Transplantationszentrum, niedergelassenen Nephrologen und Patienten. Der Lohn sind eine optimale Vorbereitung auf den Zeitpunkt einer Transplantation und bestmögliche Voraussetzung für einen langfristigen Transplantationserfolg. ■

Lebertransplantation im Kindesalter- Was kommt danach?

Dr. med. Ekkehard Sturm, Gastroenterologie und Hepatologie, Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Tübingen



Die Prognose für Kinder mit chronischen Lebererkrankungen hat sich in der letzten Dekade deutlich geändert. Die Anzahl geeigneter post-mortem entnommener Organe ist deutlich zurückgegangen und alternative chirurgische Optionen wie die Lebendspende haben damit weiter zugenommen. Bisher hat diese Veränderung im Aufkommen geeigneter Spenderorgane für Kinder noch zu keiner Mortalität auf der Warteliste im Tübinger Zentrum geführt. Darüber hinaus hat die zunehmende Expertise der pädiatrischen Lebertransplantation dazu geführt, dass die Prognose der Patienten nach Transplantation insgesamt deutlich günstiger ist als zu Beginn der letzten Dekade. Nach wie vor beträgt das Patienten- und Transplantatüberleben im Tübinger Kollektiv bei isoliert lebertransplantierten Kindern 98,5%. Verändert hat sich allerdings das Spektrum der Komplikationen. Vergleicht man die postoperativen Komplikationen unseres Zentrums bei mittlerweile > 70 transplantierten Kindern mit publizierten Zahlen aus Referenzzentren, so sind in Tübingen die Frequenz akuter Abstoßungen, arteriellen Thrombosen und die Rate an Re-laparotomien deutlich niedriger. Die Häufigkeit der mit der Calcineurin-Inhibitor Therapie zusammenhängenden Nebenwirkungen hat allerdings zugenommen, wie die Anzahl von Patienten mit arteriellem Hochdruck oder mit Niereninsuffizienz (siehe Abb 1). Welche Bedeutung hat dies für die kurzfristige und langfristige Prognose der Kinder nach einer

Lebertransplantation? Die günstigen Überlebensdaten und die geringe Inzidenz von Komplikationen erlauben den Kindern eine Phase der Regeneration, die für die Lebensqualität und Förderung der kognitiven Entwicklung von großer Bedeutung sind. Das Risiko, dass durch CNI-assoziierte Komplikationen mittel- und langfristig die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst wird, so z.B. durch das Auftreten von kardiovaskulären Komorbiditäten erfordert eine Modifikation der Langzeitimmunsuppression.

Optionen sind:

- Minimierung der individuell erforderlichen Immunsuppression
- Ergänzung des Standardmonitorings (Leberfunktionsparameter wie Quick oder Albumin, oder Transaminasen) durch Beurteilung der Transplantatmorphologie mittels Protokollleberbiopsien. Dadurch bessere Steuerung der Immunsuppression.
- Monitoring durch alternative Marker der Immuntoleranz, allogener oder autologer Immunaktivierung.
- Neue Methoden besser verträglicher Immunmodulation

Es ist bekannt, dass die meisten Patienten nach Lebertransplantation mehr Immunsuppression erhalten als nötig wäre, um eine ungestörte Transplantatfunktion zu gewährleisten (Banff Working Group, Liver Transplantation 2012, Mells G, Liver Transplan-

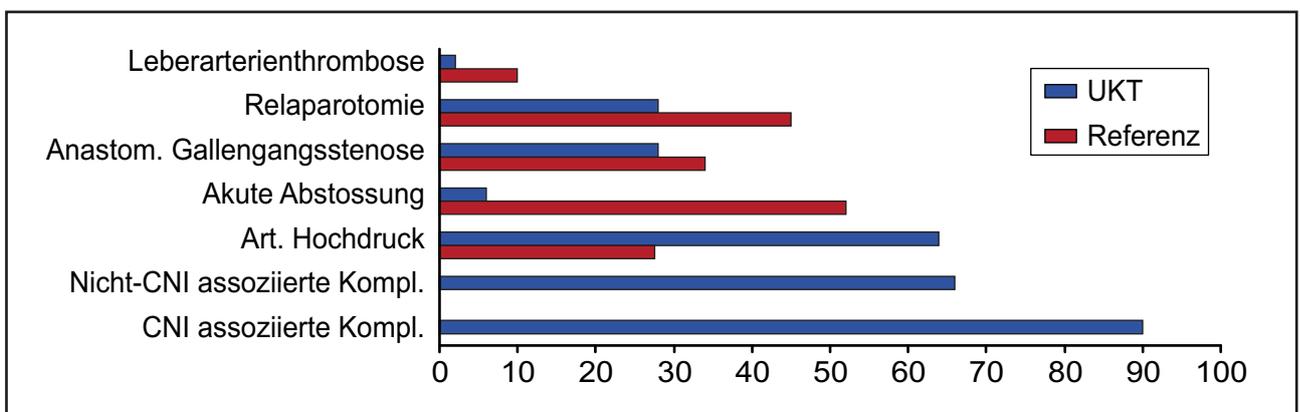


Abb 1. CNI Therapie-assoziierte Komplikationen dominieren im postoperativen Verlauf nach pLT. Analyse von 50 Patienten nach isolierter pLT 2005-2011 im UKT, Vergleich mit Referenzdaten, Patienten- und Transplantatüberleben 100%.

tation 2009). Intensiv wird nach Wegen gesucht, die Immunsuppression zu reduzieren und individuell ein Niveau der Immunmodulation zu erreichen, das ausreicht um eine Immunaktivierung zu vermeiden. Dabei ist jedoch das Monitoring durch die Standardparameter der Leberfunktion nicht sensitiv genug (Banff Working Group Hepatology 2006). Das Monitoring über die Transplantathistologie ist wesentlich sensitiver (Banff Working Group, Liver Transplantation 2012). Bisher wurde die Einsatz von Protokollbiopsien jedoch kritisch beurteilt, da die Wertigkeit noch unsicher und nicht ausreichend untersucht ist. Erste Leitlinien wurden erstellt, die helfen sollen, geeignete Kandidaten für eine Reduktion der Immunsuppression mit Leberbiopsie zu identifizieren (Banff Working Group, Liver Transplantation 2012). Dabei sind portale und zentrolobuläre Entzündungsaktivität, Gallenwegs- und Gefäßveränderungen sowie Fibrose wichtige Kriterien. Wird anhand dieser Parameter eine vermehrte Entzündungsaktivität festgestellt, so ist eine Reduktion der Immunsuppression mit vermehrten Risiken verbunden. Vermehrte Plasmazellen werden als Marker für eine immunogene Aktivierung gesehen. Aber auch der Nachweis regulatorischer T-Zellen ist nicht immer Zeichen einer Tolerogenität, sondern kann auch mit vermehrter Fibrose und Schädigung des Leberparenchyms assoziiert sein (Ohe H, Transplantation 2011, Magee JC Hepatology 2009). Zusammenfassend ergeben sich durch die Leberhistologie neue Möglichkeiten eines systematischen Monitorings, die eine Risikoabwägung hinsichtlich Reduktion der Immunsuppression ermöglichen. Im Tübinger Protokoll empfehlen wir daher nach ausführlicher Darstellung der individuellen Nutzen-Risikoabwägung die Durchführung von Protokoll-Leberbiopsie zu festgelegten Zeiten. Bei der Einschätzung der immunologischen Risiken werden weitere Kriterien wie das Vorliegen „spenderspezifischer HLA-Antikörper (SHLAK)“ untersucht, die eine humorale immunogene Aktivierung anzeigen und zu einer akuten oder chronischen Abstoßung im Transplantat beitragen (Grafik 1) können. Mittlerweile wird die Analyse auf SHLAK im Rahmen der jährlichen Basisuntersuchungen nach Lebertransplantation bei Kindern durchgeführt und hat sich als Marker für vermehrte immunogene Aktivierung bewährt. Zusammen mit dem Ergebnis der Leberbiopsie kann die Entscheidung zur systematischen Reduktion der Immunsuppression so mit größerer Sicherheit für den Patienten

getroffen werden. Über die Suche nach Parametern der Tolerogenität hinaus, sollte jedoch weiter nach immunmodulierenden Therapien gesucht werden, die ein besseres Toxizitätsprofil als die CNI Inhibitoren besitzen. Der Stammzelltherapie wird hierfür ein großes Potential zuerkannt. Die Tübinger Arbeitsgruppe hat mit ihrer Studie zur Beurteilung der „Safety and Tolerability of Mesenchymal Stem Cells in Pediatric Living Donor Liver Transplantation“ den Astellas Forschungspreis 2013 gewonnen. Damit kann diese zellbasierte immunmodulierende Therapie, die in ersten Untersuchungen als sehr gut verträglich eingestuft wurde, in ihrer Anwendung im Rahmen der Lebertransplantation im Kindesalter angeboten werden.

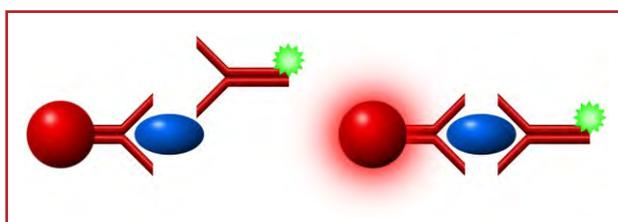


Abb 2. Bestimmung HLA-spezifischer AK durch Luminex Technologie: Grundlage sind mikroskopisch kleine Polystyrolpartikel, sogenannte Mikrosphären oder Beads, die als Festphase für biochemische Nachweisreaktionen dienen.

Der spezifische Nachweis der Bindung der Analyten an die Beads erfolgt über ein Detektionsmolekül (Konjugat), das eine hohe Affinität zum Analyten besitzt. Das Konjugat ist mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt, dessen spektraler Bereich sich von denen der Beadfarbstoffe unterscheidet. Auf diese Weise können die Klassifizierung der Beads und die Quantifizierung des Analyten nebeneinander durchgeführt werden.

Die Analyse und Auswertung der Bead-basierten Tests erfolgt mit dem Luminex-Analysesystem. Es basiert auf der Methode der Durchflusszytometrie unter Verwendung zweier unterschiedlicher Laser. Über die XY-Plattform können die Proben vollautomatisch gemessen und ausgewertet werden.

Quelle: www.teomed.ch

Zusammenfassend bieten sich durch eine besser definierte Anwendung diagnostischer Methoden wie der Protokollleberbiopsie und der SHLAK Bestimmung in Ergänzung mit einer neuen immunmodulierenden Therapie durch Mesenchymale Stammzellen neue Perspektiven für die weitere Verbesserung der Prognose und Lebensqualität nach Lebertransplantation im Kindesalter. ■

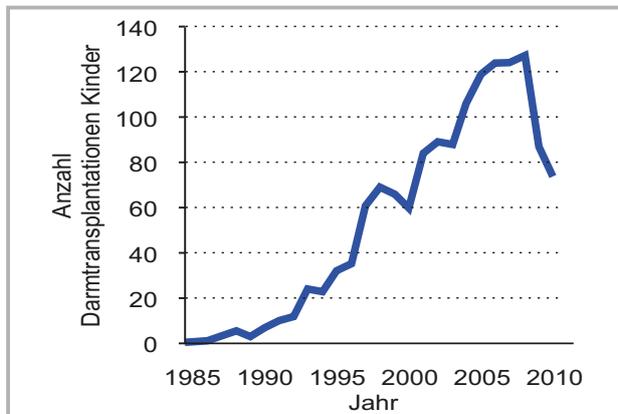
Intestinale Rehabilitation – Erfolgreiche Behandlungsstrategie bei Kindern mit chronischem Darmversagen

Dr. med. Andreas Busch, Gastroenterologie und Hepatologie, Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Tübingen



Zur Behandlung von Kindern mit chronischem Darmversagen – sei es durch angeborene Innervations- oder Resorptionstörungen, oder durch ein Kurzdarm-Syndrom – steht mittlerweile ein breites Therapie-Spektrum zur Verfügung (Tabelle). Dieses umfasst teils sehr komplexe Therapieansätze wie die Stimulation des Darmwachstums u.a. durch eine spezielle enterale Ernährung und den gezielten Einsatz von intestinalen Wachstumshormonen wie GLP-2 (intestinale Adaptation). Neben einer optimierten parenteralen Ernährung, diversen konservativen Therapien wie z.B. Antisekretorika, Prokinetika und Antibiotika sind die modernen Verfahren der Kurzdarm-Chirurgie von zentraler Bedeutung. So konnten Methoden zur Darmverlängerung (Bianchi-Prozedur, STEP-Operation) und Verfahren zur darmerhaltenden Rekonstruktion entwickelt werden. Eine neue Therapiestrategie ist es, diese diversen Einzeltherapien in sinnvollerweise so zu kombinieren, dass sich die einzelnen Therapieprin-

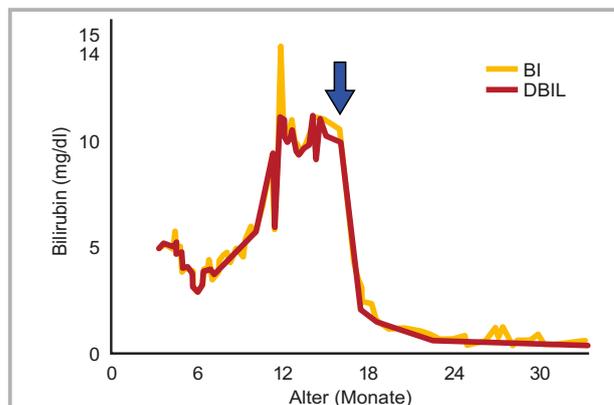
besten im Rahmen eines multidisziplinären IR-Programmes, innerhalb eines Zentrums. Seit einigen Jahren können durch eine IR beachtliche Erfolge erzielt werden – verschiedenen Studien belegen den Erfolg solcher Programme an unterschiedlichen Zentren der Welt. Auch haben die Erfolge dazu geführt, dass die Anzahl der Darm-Transplantationen bei Kindern seit 2009 rückläufig sind (Grafik 1). Die Behandlung im Rahmen einer 'Intestinalen Rehabilitation' umfasst jedoch nicht nur die Verbesserung oder Wiederherstellung der Darmfunktion sondern auch die Therapie der Folgen des chronischen Darmversagens



Grafik 1: Häufigkeit der weltweiten Darmtransplantationen bei Kindern

Quelle: Internationales Register für Intestinale Transplantation der International Transplant Association (ITA)

zipien in ihrer Wirkung potenzieren – um einen Synergieeffekt zu erzielen. Die Umsetzung dieses Ansatzes erfordert eine interdisziplinäre multimodale Behandlung, welche unter dem Begriff der 'Intestinalen Rehabilitation' (IR) zusammengefasst wird. Ziel ist es, die Restfunktionen des Darmes so weit wie möglich zu verbessern und ggf. eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung zu erreichen. Dies gelingt am



Grafik 2: Verbesserung der Lebererkrankung durch die Maßnahmen der 'Intestinalen Rehabilitation'. Abfall des Bilirubins als Cholestase-Marker nach Beginn der Intestinalen Rehabilitation (Pfeil) bei einem 16 Monate alten Jungen mit Kurzdarm-Syndrom.

– wie beispielsweise der multifaktoriell bedingten Lebererkrankung (Intestinal failure associated liver disease, IFALD), die zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen kann. Unterschiedliche Faktoren wie kindliche Leberunreife, die parenterale Ernährung, intravenöse Fettemulsionen, entzündliche Prozesse im Bauchraum und eine Fehlbesiedelung des Darms führen häufig zu dieser Leberentzündung mit in Folge Cholestase und Leberfibrose. Durch den vielschichtigen Therapieansatz der IR kann eine IFALD bei vielen Kindern erfolgreich behandelt werden – es kommt zum Abklingen der Cholestase (Normalisierung des Bilirubinwertes) und zur Rückbildung des Leberumbaus (Grafik 2).

Orale, Enterale Ernährung	Parenterale Ernährung	Medikamentöse Therapie	Chirurgie	Management Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale Adaptation • Bedarfsorientierung • Spezielle Substitute • Spezielle Formula-Nahrung • Individuelle Applikationen • Erhalt Mukosabarriere 	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell • Optimiert • Zyklisch • Engmaschiges Monitoring • Vitamine Spurenelemente • Moderne Lipidemulsionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Prokinetika • Antisekretorika • Wachstumshormon • Wachstumsfaktoren (GLP-2) • Gallensäure Binder • Ursodesoxycholsäure (UDCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rekonstruktive Chirurgie • Verlängerungsverfahren (STEP, Bianchi) • Stoma-Chirurgie • Gefäß-Rekanalisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopathie (IFALD) • Bakterielle Fehlbesiedelung • Nephropathie • Osteopathie Wachstumsstörung • Diarrhoe • Metabol. Azidose D-Laktat-Azidose • Oxalurie • Katheterassoziierte Infektionen • Thrombose

Tabelle: Therapie-Optionen für Kindern mit chronischem Darmversagen

Vor einigen Jahren konnte auch an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen ein solches 'Intestinales Rehabilitations-Programm' etabliert werden, als bisher einziges in Deutschland, dass mittlerweile ein umfangreiches, sehr erfahrenes interdisziplinäres Team aus Kinder-Gastroenterologen, -Hepatologyen, -Chirurgen, -Radiologen, Transplantationschirurgen, Ernährungs-

beratern und Fachschwestern umfasst. Bis dato werden hier ca. 50 Kinder aus ganz Deutschland und dem angrenzenden Ausland betreut. Den meisten Kindern, die mit der Frage nach einer Darmtransplantation in Tübingen vorgestellt wurden, konnten so durch die Möglichkeiten der 'Intestinalen Rehabilitation' sinnvolle Alternativen erfolgreich angeboten werden. ■

Ihr Partner in der Transplantationsmedizin



Haben Sie Fragen zur Nierentransplantation?

Antworten finden Sie auf www.neue-niere.de



Im Gegensatz zur adaptiven Immunität steht uns, wie der Name sagt, die angeborene Immunabwehr sofort bei Geburt zur Verfügung. Ursprünglich verstand man darunter vor allem die wichtige Rolle von Granulozyten und Makrophagen, die kein „Priming“ durch bestimmte Antigene benötigen. In den letzten Jahren hat sich insbesondere das Verständnis die angeborene erste Abwehrfront gegenüber Infektionen drastisch vertieft, weil ihre ubiquitäre, zentrale Bedeutung besonders in der Abwehr von Ober- und Grenzflächen verstanden wurde. Der Körper produziert ständig –als Reaktion auf den Kontakt mit Mikroorganismen– sogenannte Defensine und auch ein Cathelicidin. Diese Peptide sind antibakteriell aktiv, zeigen aber auch Wirkung gegenüber Pilzen wie *Candida*, Protozoen und Viren. Manche Defensine werden kontinuierlich und konstitutiv gebildet, wie das humane β -Defensin 1 (HBD1) in Haut und Darmepithelien. Dieses wird, wie wir in unserer Arbeitsgruppe kürzlich herausfanden, durch chemische Reduktion erst aktiviert (Schröder et al., *Nature* 2011). Im Dünndarm produzieren die spezialisierten Paneth'schen Körnerzellen an der Basis der Krypten ständig in hohen Konzentrationen zwei weitere konstitutive Defensine, die humanen alpha-Defensine 5 und 6, die ebenfalls ein breites Spektrum gegen verschiedenen Mikroorganismen abdecken und in der Lage sind Netze zu bilden (Hiu et al., *Science* 2013). Andere Defensine, wie das HBD2 und HBD3, werden nur bei bakteriellen Infektionen, d.h. bei Bedarf induziert um dann invasive Infektionen zu verhindern.

Diese antibakterielle Abwehrfront des Darmepithels ist von wesentlicher Bedeutung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. M. Crohn ist durch eine Vielzahl von spezifischen Defekten in diesem System charakterisiert. Ein Defekt der antimikrobiellen Epithelbarriere begünstigt die bakterielle Adhäsion und Invasion, die dann eine Entzündung auslöst. Die Entzündung ist also als im Prinzip physiologische Reaktion auf einen Barriere Defekt zu verstehen und ist somit keine überschießende Autoimmunreaktion –wovon über einen langen Zeitraum ausgegangen wurde. Interessanterweise spielt die Lokalisation der

Erkrankung eine große Rolle. M. Crohn des Dünndarms und M. Crohn des Dickdarms zeigen unterschiedliche Defensindefekte. Bei M. Crohn des Dünndarms sind verschiedene genetische Mutationen bekannt, die entweder die intrazelluläre Bakterienerkennung (den Bakterienrezeptor NOD2), den Abbau von Bakterien durch Autophagie (das Protein ATG16L1), den endosomalen Stress in Panethzellen (XBP1) oder deren Differenzierung (TCF4) betreffen. All diese Defekte haben etwas mit der Paneth'schen Körnerzelle zu tun – die für die Bakterienabwehr zuständig ist.



Originalzeichnung von Joseph Paneth aus dem Jahr 1888 einer Dünndarmkrypte des Entdeckers der Panethzellen, die im Mittelpunkt stehen bei M. Crohn und Graft versus Host Disease (GvHD).

Aber was hat dies nun alles mit Transplantation zu tun? Auch in diesem Bereich wurde in der Vergan-

genheit besonders auf dem Gebiet der adaptiven Immunabwehr geforscht und das noch junge Gebiet der angeborenen Abwehr blieb zunächst im Hintergrund. Nun gibt es wirkliche Durchbrüche genau in diesem Gebiet, die viele Parallelen mit der Entzündungsgenese bei entzündlichen Darmerkrankungen nahe legen. Der erste Zusammenhang fand sich bei der Knochenmarkstransplantation zwischen dem genetischen NOD2-Status und dem assoziierten Risiko für GvHD und Mortalität. Wie bei Morbus Crohns des Dünndarms scheint die Bakterienerkennung über NOD2 bei GvHD eine wichtige Rolle zu spielen. Eine japanische Arbeit untersuchte kürzlich die intestinale GvHD nach Stammzelltransplantation im Tiermodell und zeigte eine zentrale Rolle der Panethschen Körnerzellen an der Kryptenbasis. Die Zahl der Panethzellen war im Vergleich zu gesunden Mäusen deutlich reduziert. Dadurch werden von Panethzellen weniger alpha-Defensine produziert, was neben einer verminderten direkten Bakterienabwehr auch zu einer Verschiebung der intestinalen Flora führt. Die klinische Folge ist neben einer lokalen Entzündung auch eine Septikämie, also der Übertritt von Bakterien in die Blutbahn.

Ein deutlicher Einfluss der NOD2-Genetik fand sich auch bei einem Kollektiv von dünn-

transplantierten Patienten im Transplantationszentrum in Washington, DC, USA. Die Wahrscheinlichkeit des Transplantatversagens war bei Empfängern mit NOD2-Mutanten im Vergleich zu denen mit Wildtyp-NOD2 um den Faktor 100 erhöht. Ähnlich wie bei den GvHD-Mäusen waren bei den Patienten mit Abstoßung die die Panethzell-Defensine vermindert, und zwar vor Beginn der entzündlichen Epithelschädigung.

Die Leber-Lebendspende ist seit 2004 fest am UKT etabliert. Dieses Verfahren wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern erfolgreich eingesetzt

Zusammengefasst bedeutet dies, dass die NOD2-Genetik bei Stammzell- und auch Dünndarmtransplantation eine Rolle spielt. Aus unserer Sicht bieten sich hier sehr spannende Ansätze für ein besseres Verständnis von Abstoßungsreaktionen und klinischen Komplikationen zu denen insbesondere Infektionen zählen. Die genauen Zusammenhänge sind noch nicht verstanden und Gegenstand von zukünftigen Studien am Universitätsklinikum Tübingen. ■

Veranstaltungen des Transplantationszentrums



Transplantationsgespräch UKT	20. März 2014
Patiententag und Tag der offenen Tür	23. März 2014
Tag der Organspende	7. Juni 2014
Transplantierten-Radtour	7. - 9. Juni 2014
Tagung der Dt. Transplantationsgesellschaft	16. - 18. Oktober 2014
Wartelisten-Treffen	6. November 2014

Die Therapie der Hepatitis C nach Lebertransplantation mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten



Dr. Christoph R. Werner, Innere Medizin I, Universitätsklinikum Tübingen

Fast immer kommt es direkt nach einer Lebertransplantation wegen einer Hepatitis C Zirrhose zu einer erneuten Infektion der transplantierten Leber mit dem Hepatitis C Virus, da sich das Virus auch außerhalb der Leber im Körper finden lässt. Die erneute Infektion der transplantierten Leber mit Hepatitis C, die sogenannte „Rekurrenz“ der Hepatitis C, stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, da der Schädigungsprozess der Leber nach Transplantation häufig schneller verläuft als bei nicht transplantierten Hepatitis C Patienten. Nicht selten kommt es schon nach wenigen Jahren zu einer beträchtlichen Vernarbung (Fibrose) der Transplantatleber (Abbildung 1). Zudem gibt es noch die seltene Sonderform der „cholestatischen Rekurrenz“ der Hepatitis C nach Lebertransplantation mit Ausbildung eines Ikterus (Gelbsucht) und sehr raschem Verlauf der Lebervernarbung, die unbehandelt schnell zum Transplantatversagen führt.

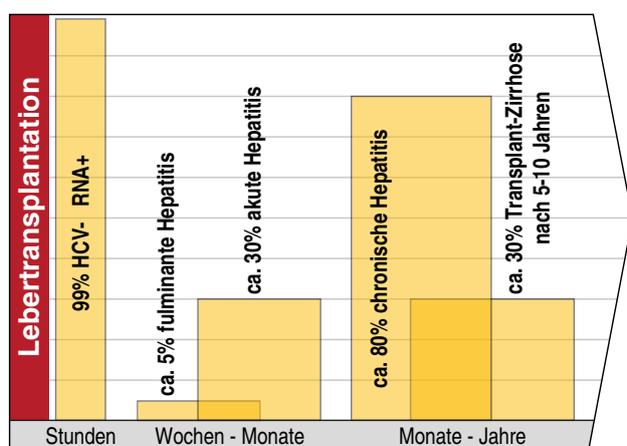


Abb. 1: Natürlicher Verlauf der HCV nach Lebertransplantation. Nach: Berenguer M., Wright T. In: Boyer, Wright, Manns: Zakim and Boyer's Hepatology, Saunders 2006.

Seit Anfang 2000 konnte die Hepatitis C Virusinfektion durch eine Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon mit Ribavirin mit Ausheilungsraten von etwa 60 % quer über alle Unterformen der Hepatitis C (Genotypen 1 – 6) behandelt werden. Nach Lebertransplantation waren die Ergebnisse einer solchen Therapie jedoch deutlich schlechter, mit Heilungsra-

ten von nur etwa 30 %. Somit hatte die Mehrzahl der Patienten mit einer Hepatitis C nach Lebertransplantation nur sehr limitierte Heilungschancen.

Diese Situation war und ist sowohl medizinisch als auch psychisch eine große Belastung, da die Patienten ja schon ihre ursprüngliche Leber „an die Hepatitis C verloren“ hatten.

Seit der Etablierung von Zellkulturmodellen der Hepatitis C-Vermehrung bestanden in den letzten Jahren intensive Bemühungen, die Funktionsweise und das Zusammenspiel der verschiedenen beteiligten Virusbausteine zu verstehen, um dann gezielt therapeutisch in den Vermehrungszyklus eingreifen zu können. Verschiedene Proteine des Hepatitis C Virus wurden als Ziele für eine antivirale Therapie untersucht und seit Mitte der 2000er Jahre verschiedene Hemmstoffe gefunden und in klinischen Studien evaluiert,.

Diese „targeted therapies“ (gezielte Therapien) zeigten, dass neben einer höheren Wirksamkeit sogar der Verzicht auf die bisherige Therapie mit Interferon und Ribavirin möglich sein kann („Interferon-freie Therapie“). Erfreulicherweise konnten letztlich mehrere therapeutische Zielproteine identifiziert und entsprechende Hemmstoffe entwickelt werden (Protease-Inhibitoren, Polymerase-Inhibitoren, NS5A-Inhibitoren; s. Abbildung 2). Von diesen Hemmstoffen wurde 2011 erstmals die Substanzklasse der Protease-Inhibitoren zugelassen, vertreten durch die Wirkstoffe Telaprevir und Boceprevir, jedoch nur in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als sogenannte „Triple-Therapie“. Die Zulassung erfolgte nur für den HCV Genotyp 1, da für andere Genotypen keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Mit der „Triple“-Kombination waren nun für den Genotyp 1 deutlich höhere Heilungsraten von 70-75 % möglich (statt bisher nur ca. 50 %). Diese Medikamente, auf die Patienten mit vorherigem Therapieversagen auf eine herkömmliche Therapie teils jahrelang gewartet hatten, wurden mit großer Euphorie begrüßt und umfassend eingesetzt.

Nach diesen Erfolgen stellte sich natürlich unmittelbar die Frage, ob eine Therapie mit den neuen Medikamenten auch für Patienten nach Lebertransplantation möglich sein könnte. Im Vorfeld waren allerdings Befürchtungen geäußert worden, dass es zu Wechselwirkungen der antiviralen Wirkstoffe mit den Immunsuppressiva kommen könnte, da beide Medikamentengruppen, die Protease-Inhibitoren und die meisten Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin A, Sirolimus) einen gemeinsamen Abbauweg teilen, was zu wechselseitigen Erhöhungen der Wirkspiegel mit entsprechenden Toxizitäten führen könnte. Zudem zeichnete sich in den Zulassungsstudien bereits ab, dass die gute antivirale Wirksamkeit mit einer Reihe von Nebenwirkungen (Blutbildveränderungen, Hautausschlag) erkauft wurde, die schon bei „normalen“ Patienten (ohne zusätzliche Lebertransplantation) deutliche Auswirkungen zeigte. Wie würde sich eine solche „Triple-Therapie“ bei lebertransplantierten Patienten äußern?

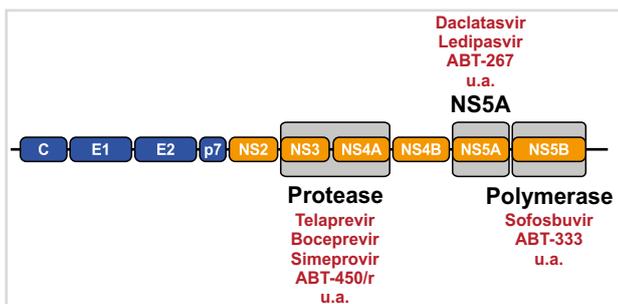


Abb. 2: Schematische Darstellung des Hepatitis C-Virusgenoms mit den Ansatzpunkten der direkt antiviral wirksamen Medikamentenklassen. Blaue Kästen: Strukturproteine; orange Kästen: Nicht-Strukturproteine; graue Unterlegung, schwarzer Schriftzug: Zielproteine der direkt antiviral wirksamen Substanzen; rote Schrift: Beispielsubstanzen.

In Tübingen waren wir uns einig, dass die Zulassung der neuen Substanzklasse als Chance für die Patienten nach Lebertransplantation zu begreifen war: Wir begannen daher bei Patienten mit klinisch signifikanter Rekurrenz der Hepatitis C nach Lebertransplantation (durch Hepatitis C verursachte erhöhte Leberwerte oder wieder beginnende Lebervernarbung) die Behandlung mit einer „Triple-Therapie“. Wir entschieden uns, zunächst nur den Protease-Inhibitor Telaprevir zu verwenden, da bei diesem gemäß Zulassung eine klar definierte Expositionszeit von 12 Wochen vorgesehen war und somit mögliche Wechselwirkungen mit der Immunsuppression nur zeitlich begrenzt auftraten. Anschließend wurde für weitere 36 Wochen mit der althergebrachten dualen Therapie (Interferon und Ribavirin) weiterbehandelt.

Insgesamt wurden von uns ab Oktober 2011 14 lebertransplantierte Patienten mit Hepatitis C, Genotyp 1 mit der Telaprevir-Triple Therapie behandelt. Von diesen konnten 5 Patienten vollkommen ausgeheilt werden in dem Sinne, dass diese Patienten dauerhaft Virus-frei sind. Eine solche Ausheilung definiert sich darüber, dass über mindestens 24 Wochen nach Therapieende (und danach) kein Nachweis von HCV mehr im Blut gelingen darf. Bei weiteren 3 von uns behandelten Patienten war unmittelbar nach beendeter Therapie kein Hepatitis C Virus im Blut mehr nachweisbar; jedoch ist die bei diesen Patienten bisher angefallene Nachbeobachtungszeit zu kurz, um eine Ausheilung definitionsgemäß zu konstatieren (Nachbeobachtungszeiten dieser Patienten: 22, 12 und 9 Wochen). Da Rückfälle der Hepatitis C jedoch meist frühzeitig nach Beendigung der Therapie auftreten, ist für diese Patienten eine künftige Ausheilung als recht wahrscheinlich anzunehmen. Wir können daher vermutlich bei insgesamt 8 von 14 Tübinger Patienten nach Lebertransplantation, die mit der Telaprevir-Triple Therapie behandelt wurden, von einer Ausheilung ausgehen, also 57 % der behandelten Patienten (1-3).

Auch an anderen Zentren in Deutschland und weltweit wurden lebertransplantierte Patienten mit der Telaprevir- oder der Boceprevir-Triple Therapie behandelt: Allerdings liegen veröffentlichte Ergebnisse über Ausheilung (24 Wochen nach Therapie) bislang lediglich aus Tübingen vor (1, 2). Vorläufige Ergebnisse aus anderen Zentren lassen allerdings teils ähnliche Ansprechraten erwarten (Abbildung 3).

Die Kehrseite der Telaprevir-Triple Therapie ist die hohe Rate an Nebenwirkungen, die schon in den Zulassungsstudien und in ersten praktischen Erfahrungen außerhalb von Studien beschrieben wurde. Bei lebertransplantierten Patienten stehen Blutbildveränderungen und Infektionen an erster Stelle der Nebenwirkungen. Die 14 Patienten, die in Tübingen behandelt wurden, benötigten während der Therapie insgesamt über 100 Bluttransfusionen!, was eine sehr beachtliche Anzahl darstellt. Einige Patienten

mussten mehrmals auch für längere Zeit stationär in unserem Klinikum behandelt werden. Insbesondere Patienten mit der oben beschriebenen „cholestatischen Rekurrenz“ der Hepatitis C nach Lebertransplantation oder Patienten mit komplikativem Verlauf nach Lebertransplantation litten unter Nebenwirkungen, also leider insbesondere diejenigen Patienten, die eine solche Therapie besonders nötig hatten. Vier Mal wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Auch die ausgangsmäßig befürchtete Wechselwirkung des Protease-Inhibitors Telaprevir mit den Immunsuppressiva bestätigte sich: es wurden teils deutliche Senkungen der Tagesdosis an Immunsuppressiva notwendig (3). Zu Beginn der Triple-Therapie stationär, später ambulant, mussten häufig die Talspiegel der Immunsuppressiva kontrolliert werden.

Coilly et al.*	20%						
Pungpapong et al.*	50%						
Verna et al.*	62%						
Faisal et al*	58%						
Tübingen **	50%						
HCV RNA negativ (SVR 12* bzw. SVR 24**)							

Abb. 3: Ausheilungsraten mit Telaprevir-Triple Therapie nach Lebertransplantation. Interimsanalysen verschiedener Kollektive. Coilly et al.: Liver Int 2014; Pungpapong et al., Verna et al., Faisal et al.: AASLD 2013; Tübinger Kollektiv: PIOS ONE 2013. * SVR 12 Daten; ** SVR 24 Daten.

Mittlerweile, mehr als zwei Jahre nach der Erstzulassung der Protease-Inhibitoren stehen auch Medikamente anderer Substanzklassen, die Polymerase- und NS5A-Inhibitoren bereits zur Verfügung (z. B. Sofosbuvir (Sovaldi®) oder sind kurz vor der Zulassung (z.B. Daclatasvir).

In Studien wurden für diese Substanzen hervorragende Ausheilungsergebnisse dokumentiert (in bestimmten Kombinationen 90-100% (5)), und zwar wichtigerweise für alle Genotypen und ohne die Notwendigkeit einer Kombination mit Interferon oder Ribavirin. In ersten Einzelfallbeschreibungen konnte gezeigt werden, dass sich diese verheißungsvollen Ausheilungsraten auch auf transplantierte Patienten

übertragen lassen (6). Bemerkenswert ist, dass dabei kaum Interaktionen mit der Immunsuppression auftraten; auch ist das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente derart mild, dass es praktisch kaum eine Rolle zu spielen scheint und somit eine hervorragende Verträglichkeit vorliegt.

Vor diesem Hintergrund scheint heute eine Therapie mit den „alten“ Protease-Inhibitoren obsolet, getreu der Weisheit, dass „das Bessere der Feind des Guten“ ist.

Durch die gute Verträglichkeit der neuesten Medikamente ist zukünftig auch eine Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bereits vor einer Lebertransplantation denkbar; hier fehlen jedoch noch ausreichende praktische Erfahrungen.

Das Jahr 2014 wird mit der Verfügbarkeit der neuesten Generation der direkt antiviral wirksamen Medikamente das Jahr des Umbruchs in der Therapie der Hepatitis C Virusinfektion sowohl bei Nichttransplantierten als auch bei lebertransplantierten Patienten sein. Das ultimative Therapieziel – die Heilung von nahezu allen infizierten Patienten – scheint in greifbare Nähe gerückt zu sein. ■

Literatur:

1. Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Treatment of Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Liver Transplantation: Single Center Experience with Telaprevir-Based Triple Therapy. Zeitschrift für Gastroenterologie 2014;52:27-34.
2. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Berg CP. Feasibility of telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: SVR 24 results. PloS one 2013;8:e80528.
3. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Berg CP. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. Liver Transpl 2012;18:1464-1470.
4. Werner CR, Franz C, Egetemeyr DP, Janke-Maier P, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Efficacy and safety of Telaprevir (TVR) triple therapy in a “real-life” cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment. J Viral Hepat 2013;in press.
5. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211-221.
6. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, Symonds WT. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. Am J Transplant 2013;13:1601-1605.



Für viele Patienten ist und bleibt die Transplantation die lebensrettende letzte Option, sobald ihr eigenes Organ versagt. Unter Umständen – wie beim akuten Leberversagen – muss die Entscheidung für eine Transplantation innerhalb von wenigen Tagen fallen. Dies erfordert einen hohen logistischen Aufwand und muss immer den höchsten qualitativen und

Gerade die langfristige Begleitung nach Transplantation kann hier unkompliziert und für den Patienten heimatnah gewährleistet werden.

ethischen Ansprüchen genügen. Einerseits ist es daher sinnvoll, die Expertise und das Management in Zentren zu bündeln. Andererseits müssen Patienten flächendeckend die kompetente Behandlung erhalten, die eine rechtzeitige Evaluation für eine Transplantation und eine Vor- und Nachsorge durch entsprechend ausgebildete Experten ermöglicht.

2013 ist Baden-Württemberg durch die Gründung des „Transplantationsverbundes Württemberg“ einen weiteren Schritt in Richtung flächendeckender Betreuung der Patienten vor und nach Leber- und Nierentransplantation gegangen.

Begleitet von den zuständigen Ministerien einigten sich die Universitäten Tübingen und Ulm auf ein gemeinsames Konzept, das die Versorgung der Patienten durch die enge Zusammenarbeit der beiden Zentren in den Vordergrund stellt. Verantwortlich für die Anmeldung der Patienten und die Transplantation selbst ist das erfahrene Team in Tübingen um Prof. Dr. Königsrainer und PD Dr. Nadalin. In Ulm konnten im Gegenzug unter der Gesamtleitung von Prof. Dr. Seufferlein die Nephrologie und die Hepatologie erweitert werden. Mit Dr. Schröppel wurde ein ausgewiesener Experte für

fortgeschrittene Nierenerkrankungen gewonnen, der viele Jahre am Mount Sinai Krankenhaus in New York, USA, die Nierentransplantation internistisch betreute. Als Spezialist für akutes und chronisches Leberversagen übernahm PD Dr. Dollinger die Leitung des Schwerpunkts Hepatologie nach bisheriger Tätigkeit an den Zentren Edinburgh, Großbritannien und Halle. Im Rahmen der Kooperation werden sich die Teams in Ulm um die Vorbereitungen für die Transplantation, die Betreuung auf der Warteliste und die Nachsorge der transplantierten Patienten kümmern.

Zentrales Bindeglied ist die regelmäßige interdisziplinäre Transplantationskonferenz, in der alle Entscheidungen nachvollziehbar und dokumentiert getroffen werden.

Die flächendeckende Betreuung für Leber- und Nierentransplantation ist bereits von den ersten Patienten, aber auch den regionalen Zuweisern positiv aufgenommen worden. Gerade die langfristige

Begleitung nach Transplantation, bei der die Vermeidung von Nebenwirkungen durch die notwendigen Medikamente und die Früherkennung der häufiger auftretenden Tumorerkrankungen im Vordergrund stehen, kann hier unkompliziert und für den Patienten heimatnah gewährleistet werden. Weitere Kooperationen im Bereich Pankreas- und Darmtransplantation sind daher bereits angedacht. Auch in der Wissenschaft und Forschung sind gemeinsame zukunftsweisende Projekte wie z.B. in der Stammzelltransplantation oder der psychologischen Betreuung vor und nach Transplantation in Planung. Letztendlich muss und kann der Patient durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der regionalen Zentren profitieren, ein Ziel, das in den kommenden Jahren den Leitfaden des „Transplantationsverbundes Württemberg“ bilden wird. ■



Weitere Kooperationen im Bereich Pankreas- und Darmtransplantation sind daher bereits angedacht. Auch in der Wissenschaft und Forschung sind gemeinsame zukunftsweisende Projekte wie z.B. in der Stammzelltransplantation oder der psychologischen Betreuung vor und nach Transplantation in Planung. Letztendlich muss und kann der Patient durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der regionalen Zentren profitieren, ein Ziel, das in den kommenden Jahren den Leitfaden des „Transplantationsverbundes Württemberg“ bilden wird. ■

Letztendlich muss und kann der Patient durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der regionalen Zentren profitieren, ein Ziel, das in den kommenden Jahren den Leitfaden des „Transplantationsverbundes Württemberg“ bilden wird. ■

Kooperation zwischen dem Transplantationszentrum Tübingen und dem Expertenzentrum für Lebererkrankungen im Diakonie-Klinikum Stuttgart

Prof. Dr. Dr. h. c. Klaus-Peter Maier - Diakonie-Klinikum Stuttgart



Die Kooperation zwischen einem hochspezialisierten Transplantzentrum an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen und dem Expertenzentrum Hepatologie, vormals am Klinikum Esslingen, jetzt in Stuttgart, geht bereits auf das Jahr 2005 zurück. Zu diesem Zeitpunkt gab es in der Bundesrepublik Deutschland nur eine verschwindend geringe Anzahl derart spezialisierter Einrichtungen, welche sich ausschließlich Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen sowie Lebertumoren widmeten. Insofern stellte die Gründung dieser kooperativen Institution ein Meilenstein in der Hepatologie in Baden-Württemberg dar. Initial gestaltete sich der Aufbau dieses Projektes nicht ohne Probleme, da bis dahin leberkranke Patienten einerseits von Gastroenterologen mitbetreut wurden, andererseits die beiden Fachabteilungen in ihrer Kooperation sich ausschließlich (und dies bis heute!) Patienten mit Erkrankungen der Leber, nicht jedoch mit anderen gastroenterologischen Erkrankungen widmeten. Nach einiger Zeit waren jedoch die Erfolge dieser gemeinsamen Tätigkeit unübersehbar, nicht zuletzt bedingt durch den regen Austausch zwischen der konservativen und operativen Hepatologie, den gemeinsamen Fallvorstellungen ("Transplantationsboard") und gegenseitigen Visiten bei Problempatienten vor und nach der Lebertransplantation. Mit zunehmender Akzeptanz steigerte sich auch die Anzahl der Patienten beträchtlich, so dass teilweise lange Wartezeiten unvermeidlich wurden. Im Jahre 2010 nahm Herr Prof. Maier das Angebot des Stuttgarter Diakonie-Klinikums, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, an, in diesem Krankenhaus ein Expertenzentrum für Hepatologie zu etablieren. Unverändert blieb, trotz dieser räumlichen Veränderung, nicht nur die hohe Akzeptanz durch einweisende Ärzte und ihren Patienten, sondern auch die enge, vertrauensvolle Kooperation zwischen der Tübinger Klinik und der neuen Stuttgarter Institution.

Diese kooperative Einrichtung legte von Anfang an auch einen wesentlichen Schwerpunkt auf die kontinuierliche ärztliche Fort- und Weiterbildung. Dies geschah in den ersten Jahren in nahezu 50 sogenannten "Hepatologengesprächen", bei welchen erstklassi-

ge Referenten aus ganz Deutschland zu den aktuellen Ergebnissen der forschenden Hepatologie Stellungnahmen, gleichzeitig aber auch die praktische Hepatologie durch Besprechung besonders schwieriger Einzelfälle besondere Berücksichtigung fand.

Ebenfalls, jedoch in weit größerem Umfang, (Teilnehmerzahl bis zu 450 Ärztinnen und Ärzte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz) wurde eine spezifische, hepatologische Fortbildungsaktivität im Rahmen der Gastroenterologie-Seminarwochen in Titisee-Hochschwarzwald etabliert, wo unter unserer Leitung sich ein kompletter Kongresstag ausschließlich der konservativen, wie auch der operativen Hepatologie widmet. Die beträchtliche Erfolgsgeschichte dieser bereits traditioneller Kongressserie (gegründet 1986) hat uns auch veranlasst, der Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Lebererkrankungen einen dominanten Platz bei der nächstjährigen Gastroenterologie-Seminarwoche erneut einzuräumen. Kein Zweifel besteht, dass ein derart hochspezialisiertes kooperatives Zentrum, aufgeteilt in eine aktiv-chirurgische und konservativ-hepatologische Sektion, beträchtliche Vorteile für den Patienten bietet, nicht zuletzt auch durch die extrem kurzen Kommunikationswege, welche sich in den Jahren einer vertrauensvollen, kollegialen Zusammenarbeit entwickelt haben, ein nicht zu unterschätzender Vorteil, vor allem in Notfällen!

Vor diesem Hintergrund sind wir zuversichtlich, dass sich diese enge Kooperation auch weiterhin bewährt. Nicht zuletzt die große Zahl von Patienten, die uns tagtäglich von den Hausärzten überwiesen werden und die Erfolge, die die Transplantationsmedizin in Tübingen aufzuweisen hat, zeigen, dass wir mit der Etablierung dieser Spezialabteilungen in der Lage sind, für viele hilfeschuchende Patienten mit Lebererkrankungen die individuell beste Behandlungsmöglichkeit zu finden. Zweifelsohne trägt - neben der fachlichen Kompetenz - auch, und vor allem, die sehr persönliche Zuwendung zum einzelnen Patienten und die besondere Atmosphäre dieser Einrichtungen zum Erfolg dieses hepatologischen Schwerpunktes bei. ■

Kongress-Bericht vom 13. Internationalen Dünndarm-Transplantations Symposium in Oxford, Großbritannien, Juni 2013

Dr. med. Andreas Busch, Gastroenterologie und Hepatologie, Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Tübingen



ISBTS
2013

XIII INTERNATIONAL

SMALL BOWEL TRANSPLANT SYMPOSIUM

JUNE 26-29, 2013 • OXFORD; UNITED KINGDOM



Auf der Suche nach neuen Methoden zur Immunsuppression bei intestinaler Transplantation (ITx)

Welche nebenwirkungsarmen Alternativen gibt es zur bisherigen Immunsuppression (IS)? Wie kann die Toleranz eines Empfängers gegenüber dem transplantierten Darm induziert werden? Wie können Diagnostik und Therapie der chronischen Abstoßung verbessert werden? Dies waren die zentralen Fragen auf dem Dünndarm-Transplantations Symposium (ISBTS 2013) in Oxford. Alle zwei Jahre treffen sich die Transplantationsexperten aus den Darm-Transplantations-Zentren der ganzen Welt, um über neuste wissenschaftliche Erkenntnisse, Studien, neue Therapien und Prognosen zu diskutieren. Wichtigstes Thema dabei: Verbesserung und Weiterentwicklung der IS.

Mögliche Ansätze dabei wären die Gabe von regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) nach vorherigem Kontakt mit Spenderzellen oder die Gabe von tolerogenen Makrophagen (Mreg) sowie dendritischen Zellen (tDC). Hierzu wurden interessante Ergebnisse aus der ONE-Study (www.onestudy.org) präsentiert. Auch gibt es neue Ansätze zur medikamentösen Immunmodulation, vielversprechend das Interleukin 23, das sehr wichtig sei in der Stimulation spezieller Th17-Lymphozyten (Oxford). Tendenziell wird neben den Calcineurininhibitoren immer häufiger Mycophenolatmofetil (MMF) ergänzend verwendet. Der Einsatz des mTOR-Inhibitors Sirolimus ist hingegen rückläufig (Erfahrung USA).

Um Toleranz gegenüber dem Empfängerorgan zu erzeugen wurde beispielsweise im Therapieprotokoll aus Leuven (Belgien) Spenderblut in die Pfortader

des Empfängers injiziert, eine abschließende Bewertung steht jedoch noch aus. Diskutiert wird auch, wie eine ITx bei Empfängern durchzuführen ist, die schon vorher Antikörper gegen charakteristische Gewebsmerkmale des Spenders (HLA-Antikörper) aufweisen, also das Management präsensibilisierter Patienten. Man hat aktuell nachweisen können, dass die chronische Abstoßung eines Darmes, welche letztendlich auch zum Organverlust führt, durch genau diese spenderspezifischen HLA-Antikörper (DSA) vermittelt wird. Hinsichtlich der Alternativen zur ITx wurde berichtet, dass die Erfolge der Intestinalen Rehabilitation (IR) – siehe Artikel Seite XX – weiterhin zu einer Reduktion der ITx-Zahlen führen, wenngleich nicht mehr so deutlich wie 2009-2012 (ITA Register). So können z.B. ca. 40 % der Kinder mit einer Darmtransportstörung und über 50 % der Kurzdarm-Kinder durch verschiedene Maßnahmen von der parenteralen Ernährung (PN) entwöhnt werden (Paris). Auch eine frühzeitige konsequente Therapie der durch die PN und die Darmprobleme hervorgerufenen Lebererkrankung (intestinal failure associated liver disease, IFALD) ist im Sinne der Prävention so effektiv, dass die IFALD-Rate in einigen großen Zentren drastisch gesunken ist (Birmingham). Sehr interessant waren u.a. Einblicke in die Grundlagenforschung: Experimentell ist es gelungen, fetale Stammzellen in Darmepithelien auszudifferenzieren und entlang eines Bindegewebeegerüsts eine Schleimhaut auszubilden (Göteborg). In Utrecht (Niederlande) konnten intestinalen Stammzellen identifiziert und zur Ausreifung bis hin zu einer Epithelialisierung gebracht werden. Fazit: Viele kleine aber signifikante Fortschritte auf unterschiedlichen Ebenen, derzeit allerdings noch kein Durchbruch bei der Entwicklung von Organtoleranz induzierenden Therapien. Die ITx-Zahlen sind weltweit bei Kindern und Erwachsenen rückläufig. ■

Tag der Organspende 2014

am Samstag, 7. Juni in Stuttgart

FÜRS LEBEN
FÜR ORGANSPENDE



Programm

- Ökumenischer Dankgottesdienst in der Domkirche St. Eberhard unter der Leitung der Stuttgarter Stadtdekane Msgr. Dr. Christian Hermes und Soeren Schwesig
- „Marktplatz fürs Leben“: Infozettel und verschiedene Aktionen auf der Königstraße am Stuttgarter Schlossplatz
- Bühnenprogramm mit Gesprächsrunden und Musik-Auftritten: Laith Al-Deen, Mary Roos, Sidney Youngblood, Bellini, Edo Zanki, Flo Bauer mit Begavi & DJ Fanic, u.a.
- Moderation: ARD-Moderator Dennis Wilms
- Grußwort des Bundesgesundheitsministers Hermann Gröhe, der Schirmherrin Katrin Altpeter MdL, u.v.m.
- Schwerpunkt-Thema: „Hast Du Dich schon entschieden?“



Schirmherrin: Katrin Altpeter MdL

Ministerin für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Senioren des Landes Baden-Württemberg

Stiftung FÜRS LEBEN

c/o Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)
Deutschherrnufer 52

60594 Frankfurt am Main

Ansprechpartner/innen

Birgit Blome

Wibke Walter

Tel.: +49 69 677328 9400 oder 9412

Fax: +49 69 677328 9409

E-Mail: info@fuers-leben.de

Neckar-Bodensee-Tour 2014

(07. Juni – 09. Juni 2014)

Radtour für Organspende und Transplantation
Die Neckar-Bodensee-Tour des Universitätsklinikums Tübingen ist eine Radtour transplantierten Patienten, an der mehrheitlich Betroffene, aber auch Angehörige, Ärzte und Pflegepersonal, Transplantationsbeauftragte und Intensivmediziner teilnehmen. Jeder der die Organspende unterstützen möchte, kann dabei sein.

Die Tour startet am 07. Juni 2014 im Rahmen der zentralen Feierlichkeiten zum Tag der Organspende auf dem Schlossplatz in Stuttgart mit Übernachtungsmöglichkeit am 07. Juni in Reutlingen-Betzingen sowie am 08. Juni in Beuron, Rückfahrt am 09. Juni mit dem Bus (Anmeldung erforderlich).

Organisation / Auskunft:

Peter Petersen, 0 70 71/29 8 03 22,
peter.petersen@med.uni-tuebingen.de

Karin Müller, 0 70 71/29-8 03 62,
mueller.k@med.uni-tuebingen.de

Klaus Zinnecker
Niere Baden-Württemberg e.V.
zinnecker@niere-bw.de

Walter Wagels
Lebertransplantierte Deutschland e.V.,
leber@walterwagels.de



Titelgeschichte

Mit dem Fahrrad quer durch Deutschland: Eine doppelte Erfolgsgeschichte

Juli 2012

Frank Knorn hatte Glück: nach „nur“ zweijähriger Dialysezeit konnte er am Universitätsklinikum Tübingen endlich transplantiert werden. Er erhielt die linke Niere eines sehr guten Freundes und das obwohl eine unterschiedliche Blutgruppe vorlag. Deshalb hatte Herr Knorn sich im Vorfeld der Transplantation einer Konditionierung unterziehen müssen, die von den Nephrologen des UKT durchgeführt wurde.

Sowohl die Operation als auch der darauf folgende Krankenhausaufenthalt verliefen komplikationslos, so dass Frank Knorn nach etwa zwei Wochen die Klinik verlassen und das alltägliche Leben wieder aufnehmen konnte.

Juli 2013

Nach optimalem Genesungsverlauf war Frank Knorn ein Jahr nach der Transplantation wieder so weit, seinem Beruf als selbständiger Trockenbaumeister umfänglich nachzukommen und sich sportlichen Herausforderungen zu stellen.

Er wollte einen langjährigen Traum auf diese Weise leben und damit auch beweisen, welche Leistungen ein Jahr nach einer Nierentransplantation möglich sind. Dies insbesondere auch, um anderen Patienten Mut zu machen.

Dafür hat er sich nichts Geringeres als die Deutschland-Durchquerung mit dem Fahrrad ausgesucht. Konkret bedeutete dies 1.264 km vom nördlichsten Punkt Deutschlands, der Insel Sylt, bis zum südlichsten Punkt der Republik in den Oberstdorfer Alpen (Grenzstein 147).

Gemeinsam mit zwei Freunden bewältigte er diese Strecke in 9 Etappen, die im Tagesmittel etwa 140 km lang waren. Im Harz und in den Alpen waren



dabei bis zu 1.660 Höhenmeter zu überwinden und das letzte Stück bis zum Grenzstein 147 musste sogar zu Fuß erklommen werden. Während dieser 9 Tage hatte auch das Wetter das komplette Repertoire zu bieten: vom Regen und starkem Wind bis hin zu Hitzeschlachten bei 40°C.

Am Ende haben sich all die Strapazen für Frank Knorn aber gelohnt. Er ist stolz auf seine Leistung und dankbar, dass er sich aufgrund der Lebendspende einen sportlichen Traum erfüllen konnte.

Mit seiner Tour möchte er aber auch die Öffentlichkeit sensibilisieren, sich mit dem Thema Organspende auseinanderzusetzen.

Für Frank Knorn steht auf jeden Fall fest, dass seine Nord-Süd-Durchquerung sich schon dann gelohnt hat, wenn er auch nur einen einzigen Menschen dazu bewegen kann, einen Organspenderausweis auszufüllen. ■

Dr. Beate Harder, Transplantationszentrum - Universitätsklinikum Tübingen



Chirurgie

Transplantationszentrum

Geschäftsstelle Tel. 0 70 71 / 29-8 66 00 Fax 0 70 71 / 29-49 34

transplantation@med.uni-tuebingen.de

Ltd. OA PD Dr. S. Nadalin

silvio.nadalin@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. R. Ladurner

ruth.ladurner@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. I. Königsrainer

ingmar.koenigsrainer@med.uni-tuebingen.de

Dr. I. Irkin

ibrahim.irkın@med.uni-tuebingen.de

Dr. P. Girotti

paolo.girotti@med.uni-tuebingen.de

Dr. G. Blank

gregor.blank@med.uni-tuebingen.de

Dr. J. Rolinger

jens.rolinger@med.uni-tuebingen.de

Anmeldung Ambulanz:

Tel. 0 70 71 / 29-8 66 00

Neuvorstellung:

Mittwoch

Nachsorge:

Montag, Dienstag, Freitag

Studienpatienten und spezielle Fragestellungen:

Dienstag, Donnerstag

Notfälle:

24h

Innere Medizin I

Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 27 40

Prof. Dr. U. Lauer (Lebertransplantation)

ulrich.lauer@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. C. Berg (Lebertransplantation)

christoph.berg@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Götz (Darmtransplantation)

martin.goetz@med.uni-tuebingen.de

D. Egetemeyr (Lebertransplantation)

daniel.egetemeyr@med.uni-tuebingen.de

Innere Medizin IV

Nephrologie und Diabetologie

PD Dr. N. Heyne

nils.heyne@med.uni-tuebingen.de

Dr. M. Guthoff

martina.guthoff@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. B. Gallwitz

baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de

Kinder- u. Jugendmedizin

Leber-, Darmtransplantation, Internationales Rehabilitationsprogramm

Zentrale der Kinderklinik: Tel. 0 70 71 / 29-8 37 81

Anmeldung: Tel. 0 70 71-29-8 27 40

Leiter Dr. E. Sturm PhD (Koordination Lebertransplantation)

ekkehard.sturm@med.uni-tuebingen.de

Dr. A. Busch (Koordination Darmtransplantation)

andreas.busch@med.uni-tuebingen.de

Nierentransplantation

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 13 82

Dr. O. Amon

oliver.amon@med.uni-tuebingen.de

Dr. H. Billing

heiko.billing@med.uni-tuebingen.de